

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
24 juin 2004 (24.06.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/052891 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 471/18, 495/18, 471/08, A61K 31/55 // (C07D
471/18, 243:00, 231:00, 221:00) (C07D 495/18, 333:00,
243:00, 221:00) (C07D 471/08, 243:00, 221:00)

(74) Mandataire : **POCHART, François**; Cabinet
Hirsch-Pochart, 34, rue de Bassano, F-75008 Paris
(FR).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/003523

(22) Date de dépôt international :

28 novembre 2003 (28.11.2003)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (BW, GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Données relatives à la priorité :

02/15428 6 décembre 2002 (06.12.2002) FR

(71) Déposant : **AVENTIS PHARMA S.A.** [FR/FR]; 20, Av-
enue Raymond Aron, F-92160 France Antony (FR).

(72) Inventeurs: **LAMPILAS, Maxime**; 25, résidence Beau-
soleil, F-92210 Saint Cloud (FR). **MUSICKI, Branislav**;
42, rue de Louvois, F-75002 Paris (FR). **KLICH, Michel**;
9, rue Robert Jumel, F-93250 Villemomble (FR). **ROW-
LANDS, David, Alain**; 8, Ile de Migneaux, F-78300
Villemomble (FR). **ROWLANDS, David, Alan**; 8, Île de
Migneaux, F-78300 Poissy (FR).

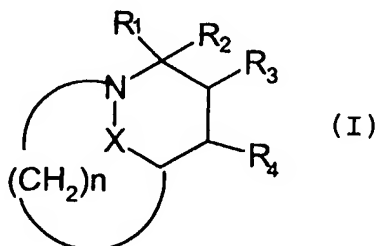
Publiée :

- avec rapport de recherche internationale
- avec revendications modifiées

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUNDS, PREPARATION METHOD THEREOF AND USE OF SAME AS MEDICA-
MENTS, SUCH AS ANTI-BACTERIAL MEDICAMENTS AND BETA-LACTAMASE INHIBITORS

(54) Titre : COMPOSES HETEROCYCLIQUE, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION COMME MEDICAMENTS,
NOTAMMENT COMME ANTI-BACTERIENS ET INHIBITEURS DE BETA-LACTAMASES



(57) Abstract: The invention relates to novel heterocyclic compounds having gen-
eral formula (I) and the salts thereof with a base or an acid. The invention also relates
to a method of preparing said compounds and to the use of same as medicaments,
such as anti-bacterial medicaments and β -lactamase inhibitors.

(57) Abrégé : L'invention concerne de nouveaux composés hétérocycliques de for-
mule générale (I), et leurs sels avec une base ou un acide. L'invention concerne
également un procédé pour la préparation de ces composés, ainsi que leur utilisation
comme médicaments, notamment comme anti-bactériens et inhibiteurs de β -lacta-
mases.

COMPOSES HETEROCYCLIQUES, LEUR PREPARATION ET LEUR UTILISATION COMME
MEDICAMENTS, NOTAMMENT COMME ANTI-BACTERIENS ET INHIBITEURS DE BETA-LACTAMASES

5 L'invention concerne de nouveaux composés hétérocycliques,
leur préparation et leur utilisation comme médicaments,
notamment comme anti-bactériens.

Dans le journal J. Org. Chem., Vol. 37, No. 5, 1972, pages
10 697 à 699 est décrite notamment la préparation d'un dérivé
bicyclique de formule brute $C_{10}H_{18}N_2O$.

Dans le journal J. Org. Chem., Vol. 45, No. 26, 1980, pages
5325-5326 est décrite notamment la préparation de dérivés
bicycliques de formules brutes $C_6H_9NO_2$ et $C_7H_{11}NO_2$.

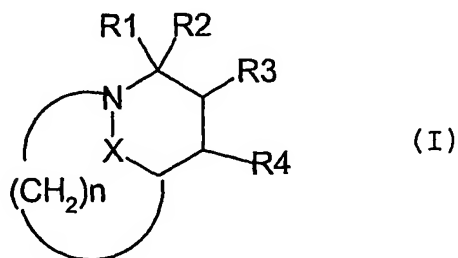
15 Dans la revue Chemical Reviews, 1983, vol. 83, No. 5, pages
549 à 555 est décrite notamment la préparation de dérivés
bicycliques de formules brutes $C_{10}H_{18}N_2O$ et $C_7H_{12}N_2O$.

Dans le journal Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, n° 3, pages
625 à 628 est décrit notamment la préparation d'un composé de
20 formule brute $C_{12}H_{12}N_2O$.

Aucune utilisation particulière dans le domaine
thérapeutique de ces composés n'a été décrite dans ces
documents.

Par ailleurs, la demande de brevet WO 2002 10172-A décrit
25 des composés azabicycliques utiles dans le domaine
thérapeutique, notamment antibactérien.

L'invention a pour objet les composés répondant à la
formule (I) suivante :



dans laquelle :

a) ou bien R₁ représente un atome d'hydrogène, un radical COOH, COOR, CN, (CH₂)_nR₅, CONR₆R₇ ou $\begin{array}{c} \text{NR}_6 \\ \text{C} \\ \text{NHR}_7 \end{array}$;

5 R est choisi dans le groupe constitué par un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical pyridyle, un radical -CH₂-alkényle renfermant au total de 3 à 9 atomes de carbone, un groupe (poly)alkoxyalkyle
10 renfermant 1 à 4 atomes d'oxygène et 3 à 10 atomes de carbone, un radical aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 11 atomes de carbone, le noyau du radical aryle ou aralkyle étant éventuellement substitué par un radical OH, NH₂, NO₂, alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de
15 carbone, alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou par un ou plusieurs atomes d'halogène,

R₅ est choisi dans le groupe constitué par un radical COOH, CN, OH, NH₂, CO-NR₆R₇, COOR, OR, R étant défini comme ci-dessus,

20 R₆ et R₇ sont individuellement choisis dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone et aralkyle renfermant de 7 à 11 atomes de carbone et
25 un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone substitué par un radical pyridyle,

n' est égal à 1 ou 2,

R₃ et R₄ forment ensemble un phényle ou un hétérocycle à
30 caractère aromatique à 5 ou 6 sommets renfermant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, substitué par un ou plusieurs groupements R', R' étant choisi dans le groupe constitué par les radicaux

35 - (O)_a-(CH₂)_b-(O)_a-CONR₆R₇, - (O)_a-(CH₂)_b-OSO₃H, - (O)_a-(CH₂)_b-SO₃H,
- (O)_a-SO₂R, - (O)_a-SO₂-CHAl₃, - (O)_a-(CH₂)_b-NR₆R₇,
- (O)_a-(CH₂)_b-NH-COOR, - (CH₂)_b-COOH, - (CH₂)_b-COOR, -OR'', OH,
- (CH₂)_b- phényle et - (CH₂)_b - hétérocycle à caractère aromatique à 5 ou 6 sommets renfermant de 1 à 4 hétéroatomes

choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le phényle et l'hétérocycle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs halogènes, alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou CF₃,
5 R, R₆ et R₇ étant tels que définis précédemment, R'' étant choisi dans le groupe constitué par les radicaux alkyles renfermant de 1 à 6 atomes de carbone substitués par un ou plusieurs radicaux hydroxy, hydroxy protégés, oxo, halogène ou cyano, a étant égal à 0 ou 1 et b étant un entier de 0 à 6,
10 étant entendu que lorsque R' est OH, R₁ représente le radical CONR₆R₇ dans lequel R₆ ou R₇ est un alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,

b) ou bien R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (CH₂)_{n'}R₅, n' étant égal à 0, 1 ou 2 et R₅ étant tel
15 que défini ci-dessus,

et R₁ et R₃ forment ensemble un phényle ou un hétérocycle substitué, tel que défini ci-dessus,

dans les deux cas a) et b)

R₂ est choisi dans le groupe constitué par un atome
20 d'hydrogène, un atome d'halogène et les radicaux R, S(O)_mR, OR, NHCOR, NHCOOR et NHSO₂R, R étant tel que défini précédemment et m étant égal à 0, 1 ou 2,

X représente un groupement divalent -C(O)-B- relié à l'atome d'azote par l'atome de carbone,

25 B représente un groupement divalent -O-(CH₂)_{n''}- lié au carbonyle par l'atome d'oxygène, un groupement -NR₈-(CH₂)_{n''}- ou -NR₈-O-relié au carbonyle par l'atome d'azote, n'' est égal à 0 ou 1 et R₈ est choisi dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un radical OH, R, OR, Y, OY, Y₁, OY₁, Y₂, OY₂, Y₃,
30 O-CH₂-CH₂-S(O)_m-R, SiRaRbRc et OSiRaRbRc, Ra, Rb et Rc représentant individuellement un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone, et R et m étant définis comme précédemment,

35 Y est choisi dans le groupe constitué par les radicaux COH, COR, COOR, CONH₂, CONHR, CONHOH, CONHSO₂R, CH₂COOH, CH₂COOR, CHF-COOH, CHF-COOR, CF₂-COOH, CF₂-COOR, CN, CH₂CN, CH₂CONHOH,

CH_2CONHCN , $\text{CH}_2\text{tétrazole}$, $\text{CH}_2\text{tétrazole}$ protégé, $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}$, $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR})_2$, $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR})(\text{OH})$, $\text{CH}_2\text{PO}(\text{R})(\text{OH})$ et $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OH})_2$,

Y_1 est choisi dans le groupe constitué par les radicaux SO_2R , SO_2NHCOH , SO_2NHCOR , SO_2NHCOOR , $\text{SO}_2\text{NHCONHR}$, $\text{SO}_2\text{NHCONH}_2$ et SO_3H ,

5 Y_2 est choisi dans le groupe constitué par les radicaux $\text{PO}(\text{OH})_2$, $\text{PO}(\text{OR})_2$, $\text{PO}(\text{OH})(\text{OR})$ et $\text{PO}(\text{OH})(\text{R})$,

Y_3 est choisi dans le groupe constitué par les radicaux tétrazole, tétrazole substitué par le radical R, squarate,

NH ou NR tétrazole, NH ou NR tétrazole substitué par le
10 radical R, NHSO_2R et NRSO_2R , CH_2 tétrazole et CH_2 tétrazole substitué par le radical R, R étant défini comme ci-dessus,

n est égal à 1 ou 2.

L'invention a également pour objet les sels de ces composés
15 qui peuvent être obtenus avec des bases ou des acides minéraux ou organiques.

Il est clair que les composés selon l'invention se distinguent structurellement des composés de l'art antérieur cités plus haut.

20 Les atomes de carbone asymétriques contenus dans les composés de formule (I) peuvent indépendamment les uns des autres présenter la configuration R, S ou RS et l'invention a donc également pour objet les composés de formule (I) se présentant sous la forme d'énantiomères purs ou de diastéréoisomères purs ou
25 sous la forme d'un mélange d'énantiomères notamment de racémates, ou de mélanges de diastéréoisomères.

Il résulte de ce qui précède que les substituants R_1 , R_2 , ou R_4 pris individuellement d'une part et X d'autre part peuvent être en position cis et/ou trans par rapport au cycle
30 sur lequel ils sont fixés et que l'invention a donc pour objet les composés de formule (I) se présentant sous la forme d'isomères cis ou d'isomères trans ou de mélanges.

Par ailleurs, il est entendu que l'invention ne s'étend pas à des composés de formule (I) dans laquelle R' représente un
35 groupement $-(\text{O})_a-(\text{CH}_2)_b-\text{OSO}_3\text{H}$ ou $-(\text{O})_a-(\text{CH}_2)_b-(\text{O})_a-\text{CONR}_6\text{R}_7$ dans lequel a est égal à 1 et b est égal à 0.

Par radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,

on entend le radical méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle, ainsi que butyle, pentyle ou hexyle, linéaire ou ramifié.

Par radical -CH₂-alkényle renfermant de 3 à 9 atomes de carbone, on entend par exemple le radical allyle, ou un
5 radical butényle, pentényle ou hexényle.

Par radical aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone, on entend un radical phényle ou naphtyle.

Par radical aralkyle renfermant de 7 à 11 atomes de carbone, on entend un radical benzyle, phénéthyle ou méthylnaphtyle.

10 Par radical alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend notamment le radical méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy ou tert-butoxy.

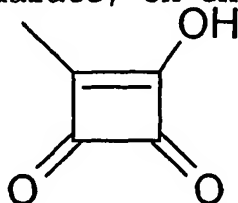
Par radicaux hydroxy protégés, on entend des radicaux protégés par des groupes quelconques connus de l'homme du
15 métier, mais plus particulièrement, pour des composés dihydroxy, par des groupes de type 1,3-dioxolanyl.

Par radical halogéno ou par atome d'halogène, on entend fluor, chlore, brome ou iode.

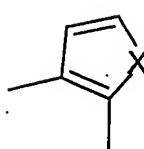
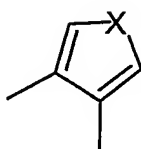
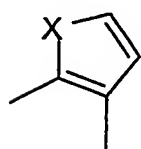
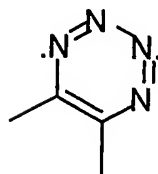
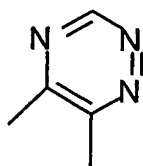
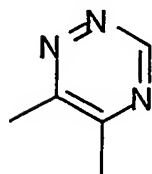
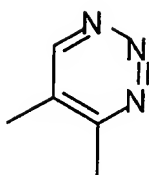
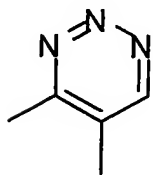
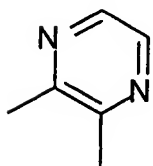
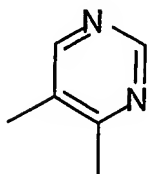
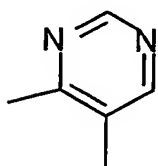
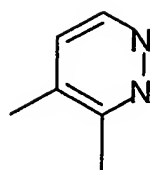
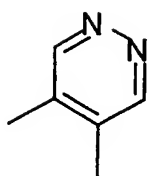
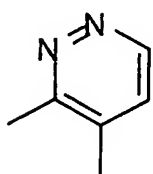
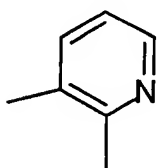
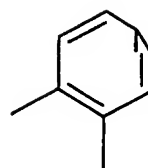
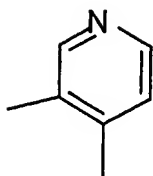
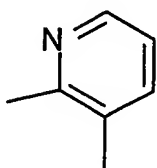
Dans les substitutions par un ou plusieurs atomes ou
20 radicaux citées ci-dessus, le terme plusieurs peut signifier 2, 3, 4 ou 5.

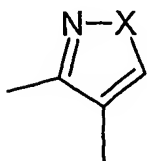
Par radical squarate, on entend le radical de formule :

25

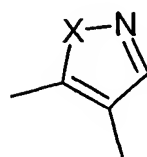
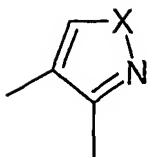


Par hétérocycle à caractère aromatique, on entend notamment
30 ceux choisis dans la liste qui suit, les deux liaisons symbolisant la jonction avec le cycle azoté (R₃R₄ ou R₁R₃) :

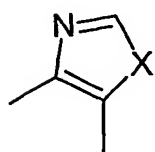
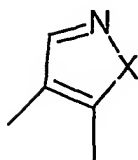




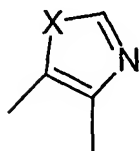
5



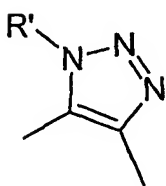
10



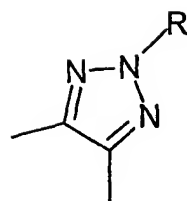
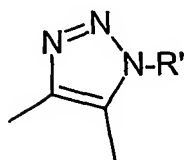
15



avec X = NH, NR', S, O



20



R' étant tel que défini précédemment.

25 Parmi les sels d'acides des produits de formule (I), on peut citer entre autres, ceux formés avec les acides minéraux, tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, sulfurique ou phosphorique ou avec les acides organiques comme l'acide formique, acétique, trifluoroacétique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcanesulfoniques, tels que les acides méthane et éthane sulfoniques, arylsulfoniques tels que les acides benzène et paratoluènesulfoniques.

35 Parmi les sels de bases des produits de formule (I), on peut citer, entre autres, ceux formés avec les bases minérales telles que, par exemple, l'hydroxyde de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium ou avec les bases

organiques telles que, par exemple, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la
5 picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaïne, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine, ou encore les sels de phosphonium, tels que les alkyl-phosphonium, les aryl-phosphoniums, les alkyl-aryl-phosphonium, les alkényl-aryl-phosphonium ou les sels d'ammoniums
10 quaternaires tels que le sel de tétra-n-butyl-ammonium.

Parmi les composés de formule (I), l'invention a notamment pour objet ceux dans lesquels n est égal à 1 ainsi que ceux dans lesquels R₂ est un atome d'hydrogène.

On préfère parmi ceux-ci les composés de formule (I) dans
15 lesquels R₃ et R₄ forment ensemble un phényl ou un hétérocycle substitué, tel que défini précédemment. Parmi, ces derniers, on cite en particulier les composés de formule (I) dans laquelle R₃ et R₄ forment ensemble un phényle ou un hétérocycle choisi dans le groupe constitué par thiényl et pyrazolyle substitué.

20 Parmi les composés de formule (I), l'invention a notamment pour objet ceux dans lesquels R₁ est choisi dans le groupe constitué par l'atome d'hydrogène et les groupements COOCH₃, COOC₂H₅, CONH₂, CONHCH₃ et CONHOCH₃.

Parmi les composés de formule (I), l'invention a encore
25 notamment pour objet ceux dans lesquels X représente un groupement divalent -CO-B- dans lequel B représente un groupement -NR₈-(CH₂)_n - tel que défini plus haut, dans lequel n est égal à 0.

Parmi ces derniers on peut citer en particulier, ceux dans
30 lesquels R₈ est un groupement OY dans lequel Y est choisi parmi les groupements CH₂COOH, CH₂COOR, CHF-COOH, CHF-COOR, CF₂-COOH, CF₂-COOR, CN, CH₂CN, CH₂CONHOH, CH₂CONHCN, CH₂tétrazole, CH₂tétrazole protégé, CH₂SO₃H, CH₂SO₂R, CH₂PO(OR)₂, CH₂PO(OR)(OH), CH₂PO(R)(OH) et CH₂PO(OH)₂ ou OY₁, dans lequel Y₁
35 est choisi parmi les groupements SO₂R, SO₂NHCOR, SO₂NHCOOR, SO₂NHCONHR et SO₃H, R étant tel que défini plus haut.

Parmi les composés de formule (I), l'invention a encore

notamment pour objet ceux dans lesquels R' est choisi dans le groupe constitué par -O-CH₂-CHOH-CH₂OH, -CH₂-CH₂-NH₂,

- CH₂-COOC₂H₅, -CH₂-CH₂-Phényle, -CH₂-Phényle, -O-CO-NHPhényle,
-O-CO-NHC₂H₅, -O-SO₂-CF₃, -O-(CH₂)₂-O-SO₃H, -O-(CH₂)₂-O-CH₃,
5 -CH₂-COOH, -O-CH₂-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl), -CO-NH₂,
-CO-NHPhényle, -CH₂-(p-OCH₃ Phényle) et Phényle éventuellement
substitué par CH₃, C₂H₅, F et CF₃.

Parmi les composés de formule (I), l'invention a tout particulièrement pour objet les composés dont les noms suivent :

- 10 • le sel de triéthylammonium de 5,6-dihydro-6-oxo-N²-
phényle-5(sulfoxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-
e][1,3]diazépine-2,8(8H)-dicarboxamide,
• le sel de sodium de 4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-
(sulfoxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine -
15 1-carboxamide,
• le sel de sodium de 1,4,5,8-tétrahydro-1-[(4-
méthoxyphényle)méthyle]-5-(sulfoxy)-6H-4,7-
méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-6-one,
• le sel de sodium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-2-(2-
20 méthylphényle)-6-oxo-5-(sulfoxy)-4,7-méthano-7H-
thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide,
• le sel de sodium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-
(sulfoxy)-2-[2-(trifluorométhyle)phényle]-4,7-méthano-7H-
thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide,
25 • le sel de sodium de trans-2-(2-éthylphényle)-4,5,6,8-
tétrahydro-6-oxo-5-(sulfoxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-
e][1,3]diazépine-8-carboxamide,
• le sel de sodium de trans-8-(2,3-dihydroxypropoxy)-
1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfoxy)-1,4-méthano-4H-2,4-
30 benzodiazépine-5-carboxamide,
• le sel de sodium de trans-3-(4-fluorophényle)-4,6,7,8-
tétrahydro-6-oxo-7-(sulfoxy)-5,8-méthano-5H-thiéno[2,3-
e][1,3]diazépine-4-carboxylate d'éthyle,
• le sel de sodium de trans-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-
35 phényle-5-(sulfoxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-
e][1,3]diazépine-8-carboxamide,
• le sel de sodium de 1,4,5,8-tétrahydro-1-phényle-5-

(sulfooxy)-6H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-6-one,

- le sel de sodium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-1-phényl-5(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxamide,
- le sel de triéthylammonium de trans-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-(phénylméthyl)-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle,
- le sel de triéthylammonium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-1-(2-phényléthyl)-5-(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle,
- le sel de triéthylammonium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-8-(méthoxycarbonyl)-6-oxo-5-(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-1-acétate d'éthyle,
- le sel de triéthylammonium de trans-5,6-dihydro-8-(méthoxycarbonyl)-6-oxo-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-2(8H)-acétate d'éthyle,
- le sel de di-(triéthylammonium) de l'acide trans-5,6-dihydro-8-(méthoxycarbonyl)-6-oxo-5-sulfooxy-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-2(8H)-acétique,
- le sel de pyridinium de trans-1-(aminocarbonyl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle,
- le sel de pyridinium de trans-2-(aminocarbonyl)-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle,
- le sel de sodium de trans-2-(4-fluorophényl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle,
- le sel de sodium de trans-2(aminocarbonyl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle,
- le sel de sodium de trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-9-[[(phénylamino) carbonyl] oxy]-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-

2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle,

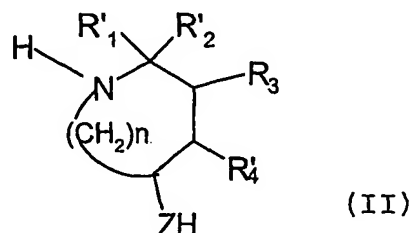
- le sel de sodium de trans-1,2,3,5-tétrahydro-N-méthoxy-8-
[(2 méthoxyéthoxy)méthoxy]-3-oxo-2-(sulfoxy)-1,4-méthano-
4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide,
- 5 • le sel de sodium de trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-8-
[[(phénylamino) carbonyl] oxy]-2-(sulfoxy)-1,4-méthano-4H-
2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle,
- le sel de sodium de trans-8-[[(éthylamino) carbonyl] oxy]-
1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfoxy)-1,4-méthano-4H-2,4-
10 benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle,
- le sel de sodium de trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-
(sulfoxy)-8-[[trifluorométhyl]sulfonyl]oxy]-1,4-méthano-
4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle,
- le sel disodique de trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-
15 (sulfoxy)-8-[2-(sulfoxy)éthoxy]-1,4-méthano-4H-2,4-
benzodiazépine-5-carboxamide,
- le sel de sodium de trans-8-[(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-
4-yl)méthoxy]-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfoxy)-1,4-
méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide.
- 20 • Sel de triéthylammonium de trans-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-
2-(2-phényléthyl)-5-(sulfoxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-
e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle.

Un autre objet de l'invention est un procédé permettant la
25 préparation des composés de formule (I).

Ce procédé se caractérise en ce qu'il comporte :

- a) une étape au cours de laquelle on fait réagir, avec un
agent de carbonylation, le cas échéant en présence d'une
base, un composé de formule (II) :

30



35

dans laquelle :

- a) ou bien R'1 représente un atome d'hydrogène, un radical

20454PC

12

CN, COOH protégé, COOR₉, (CH₂)_n·R'₅, CONR₆R₇, $\text{C} \begin{array}{l} \text{=NR}_6 \\ \text{NHR}_7 \end{array}$;

R₉ est choisi dans le groupe constitué par un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement substitué
 5 par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical pyridyle, un radical -CH₂-alkényle renfermant au total de 3 à 9 atomes de carbone, aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 11 atomes de carbone, le noyau du radical aryle ou aralkyle étant éventuellement substitué par un
 10 radical NO₂, OH protégé, NH₂ protégé, alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou par un ou plusieurs atomes d'halogène,

R'₅ est choisi dans le groupe constitué par un radical OH protégé, CN, NH₂ protégé, CO-NR₆R₇, COOH protégé, COOR₉, OR₉,
 15 R₉ étant défini comme ci-dessus,

n', R₆ et R₇ sont tels que définis ci-dessus,

R₃ et R'₄ forment ensemble un phényl ou un hétérocycle à caractère aromatique à 5 ou 6 sommets renfermant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, et
 20 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements R₁₀, R₁₀ étant choisi dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène et les radicaux alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone substitué par un ou plusieurs radicaux hydroxy, oxo, halogène ou cyano, ou par un radical alkényle renfermant
 25 de 2 à 6 atomes de carbone, halogène, OH protégé, -OR, OR'', R'' étant tel que défini précédemment, -(CH₂)_b-phényle ou -(CH₂)_b-hétérocycle à caractère aromatique, éventuellement substitué, tel que défini précédemment ;

b) ou bien R'₄ représente un atome d'hydrogène ou un
 30 groupement (CH₂)_{n'}·R'₅, n' étant égal à 0, 1 ou 2 et R'₅ étant tel que défini ci-dessus,

et R'₁ et R₃ forment ensemble un phényle ou un hétérocycle éventuellement substitué, tel que défini ci-dessus pour R₃ et R'₄,
 dans les deux cas a) et b)

35 R'₂ est choisi dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un atome d'halogène et les radicaux R₉, S(O)_mR₉, OR₉, NHCOH, NHCOR₉, NHCOOR₉ et NHSO₂R₉, m et R₉ étant tel que défini précédemment,

ZH représente un groupement $\text{HO}-(\text{CH}_2)_n$, $\text{HNR}'_8-(\text{CH}_2)_n$ - ou $\text{HNR}'_8\text{-O-}$, n est tel que défini ci-dessus et R'_8 représente un atome d'hydrogène, un radical R_9 , OH protégé, OR_9 , Y' , OY' , Y'_1 , OY'_1 , Y'_2 , OY'_2 , Y'_3 , $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_m\text{-R}''$, SiRaRbRc

5 et OSiRaRbRc , Ra , Rb et Rc représentant individuellement un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone et R_9 et m étant défini comme précédemment,

Y' est choisi dans le groupe constitué par les radicaux
10 COH , COR_9 , COOR_9 , CONH_2 , CONHR_9 , $\text{CONHSO}_2\text{R}_9$, CH_2COOR_9 , CH_2 tétrazole protégé, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}_9$, $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR}_9)_2$, CONHOH protégé, CH_2COOH protégé, CH_2CONHOH protégé, CH_2SO_3 protégé, $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR})(\text{OH})$ protégé, $\text{CH}_2\text{PO}(\text{R})(\text{OH})$ protégé et $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OH})_2$ protégé,

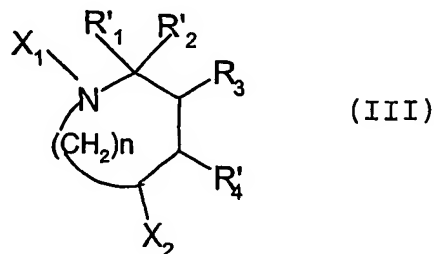
Y'_1 est choisi dans le groupe constitué par les radicaux
15 SO_2R_9 , SO_2NHCOH , $\text{SO}_2\text{NHCOR}_9$, $\text{SO}_2\text{NHCOOR}_9$, $\text{SO}_2\text{NHCONH}_2$, $\text{SO}_2\text{NHCONHR}_9$ et SO_3H protégé,

Y'_2 est choisi dans le groupe constitué par les radicaux
 $\text{PO}(\text{OR}_9)_2$, $\text{PO}(\text{OH})_2$ protégé, $\text{PO}(\text{OH})(\text{OR})$ protégé et $\text{PO}(\text{OH})(\text{R})$ protégé,

20 Y'_3 est choisi dans le groupe constitué par les radicaux tétrazole protégé, tétrazole substitué par le radical R_9 , squarate protégé, NH tétrazole protégé, NR_9 tétrazole protégé, NH protégé, NR_9 tétrazole substitué par le radical R_9 , NHSO_2R_9 et NSO_2R_9 , R_9 étant défini comme ci-dessus,

25 et n est tel que défini ci-dessus ;

en vue d'obtenir un composé intermédiaire de formule :



dans laquelle :

35 R'_1 , R'_2 , R_3 , R'_4 et n ont les mêmes significations que ci-dessus et soit X_1 est un atome d'hydrogène et X_2 représente un groupement $-\text{Z-CO-X}_3$, X_3 représentant le reste de l'agent de carbonylation, soit X_2 est un groupement $-\text{ZH}$ et X_1 représente

un groupement CO-X₃, X₃ étant défini comme ci-dessus ;

b) une étape au cours de laquelle on cyclise l'intermédiaire obtenu précédemment, en présence d'une base ;

et en ce que :

5 c) le cas échéant, l'étape a) est précédée et/ou l'étape b) est suivie de l'une ou de plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre approprié :

- protection des fonctions réactives ;
- déprotection des fonctions réactives ;
- 10 - estérification ;
- saponification ;
- sulfatation ;
- phosphatation ;
- amidification ;
- 15 - acylation ;
- sulfonylation ;
- alkylation ;
- formation d'un groupe urée ;
- réduction d'acides carboxyliques ;
- 20 - réduction de cétones et d'aldéhydes en alcools ;
- salification ;
- échange d'ions ;
- dédoublement ou séparation de diastéréoisomères ;
- oxydation de sulfure en sulfoxyde et/ou sulfone ;
- 25 - oxydation d'aldéhyde en acide ;
- oxydation d'alcool en cétone ;
- halogénéation ou déshalogénéation ;
- carbamoylation ;
- carboxylation ;
- 30 - introduction d'un groupe azido ;
- réduction d'un azido en amine ;
- réactions de couplage d'halogénures ou de triflates aromatiques ou hétéroaromatiques ou d'azotes hétérocycliques avec des acides aryl ou hétéroaryl boroniques ;
- 35 - réactions de couplage d'halogénures ou de triflates aromatiques ou hétéroaromatiques avec des réactifs

stannylés ;

- hydrogénation de doubles liaisons ;
- dihydroxylation de doubles liaisons ;
- cyanuration.

5 Comme agent de carbonylation, on peut mettre en œuvre un réactif tel que le phosgène, le diphosgène, le triphosgène, un chloroformiate d'aryle tel que le chloroformiate de phényle ou de p-nitrophényle, un chloroformiate d'aralkyle tel que chloroformiate de benzyle, un chloroformiate d'alkyle ou
10 d'alkényle tel que le chloroformiate de méthyle ou d'allyle, un dicarbonate d'alkyle tel que le dicarbonate de tert-butyle, le carbonyl-diimidazole et leurs mélanges.

La réaction a lieu de préférence en présence d'une base ou d'un mélange de bases qui neutralise l'acide formé. Elle peut
15 notamment être une amine telle que la triéthylamine, la diisopropyléthylamine, la pyridine, la diméthylaminopyridine. Toutefois, on peut également opérer en utilisant le produit de départ de formule II comme base. On en utilise alors un excès.

Le cas échéant, le produit de formule II est mis en œuvre
20 sous la forme d'un sel d'acide, par exemple un chlorhydrate ou un trifluoroacétate.

Comme base dans l'étape b), on peut également utiliser les amines, ou encore les hydrures, les alcoolates, les amidures ou carbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux.

25 Les amines peuvent être choisies par exemple dans la liste ci-dessus.

Comme hydrure on peut notamment utiliser l'hydrure de sodium ou de potassium.

Comme alcoolate de métal alcalin, on utilise de préférence
30 le t-butylate de potassium.

Comme amidure de métal alcalin on peut notamment utiliser le bis(triméthylsilyl) amidure de lithium.

Comme carbonate, on peut notamment utiliser le carbonate ou bicarbonate de sodium ou de potassium.

35 Le cas échéant, l'intermédiaire de formule III peut être obtenu sous forme d'un sel d'acide généré lors de la réaction de carbonylation et notamment un chlorhydrate. Il est ensuite

mis en œuvre dans la réaction de cyclisation sous cette forme.

Le cas échéant, la cyclisation peut être effectuée sans isolement de l'intermédiaire de formule III.

Les réactions mentionnées à l'étape c) sont d'une manière
5 générale des réactions classiques, bien connues de l'homme du métier.

Les fonctions réactives qu'il convient, le cas échéant, de protéger sont les fonctions acides carboxyliques, amines, amides et hydroxy.

10 La protection de la fonction acide est notamment effectuée sous forme d'esters d'alkyle, d'esters allyliques, de benzyle, benzhydryle ou p-nitrobenzyle.

La déprotection est effectuée par saponification, hydrolyse acide, hydrogénolyse, ou encore clivage à l'aide de complexes
15 solubles du Palladium O.

La protection des amines, des azotes hétérocycliques et des amides est notamment effectuée, selon les cas, sous forme de dérivés benzylés ou tritylés, sous forme de carbamates, notamment d'allyle, benzyle, phényle ou tertbutyle, ou encore
20 sous forme de dérivés silylés tels que les dérivés tertbutyle diméthyl, triméthyl, triphényl ou encore diphényl tertbutylsilyle, ou de dérivés phénylsulfonylalkyle ou cyanoalkyle.

La déprotection est effectuée, selon la nature du groupement protecteur, par le sodium ou le lithium dans
25 l'ammoniac liquide, par hydrogénolyse ou à l'aide de complexes solubles du Palladium O, par action d'un acide, ou par action du fluorure de tétrabutylammonium ou de bases fortes telles que l'hydrure de sodium ou le t.butylate de potassium.

La protection des hydroxylamines est effectuée notamment
30 sous forme d'éthers de benzyle ou d'allyle.

Le clivage des éthers est effectué par hydrogénolyse ou à l'aide de complexes solubles du Palladium O.

La protection des alcools et des phénols est effectuée de manière classique, sous forme d'éthers, d'esters ou de
35 carbonates. Les éthers peuvent être des éthers d'alkyle ou d'alkoxyalkyle, de préférence des éthers de méthyle ou de méthoxyéthoxyméthyle, des éthers d'aryle ou de préférence

d'aralkyle, par exemple de benzyle, ou des éthers silylés, par exemple les dérivés silylés cités plus haut. Les esters peuvent être n'importe quel ester clivable connu de l'homme du métier et de préférence l'acétate, le propionate ou le benzoate ou p-nitrobenzoate. Les carbonates peuvent être par exemple des carbonates de méthyle, tertbutyle, allyle, benzyle ou p-nitrobenzyle.

La déprotection est effectuée par les moyens connus de l'homme du métier, notamment la saponification, l'hydrogénolyse, le clivage par des complexes solubles du Palladium O, l'hydrolyse en milieu acide ou encore, pour les dérivés silylés, le traitement par le fluorure de tétrabutylammonium.

Des exemples de protections et déprotections des fonctions réactives sont fournis dans la partie expérimentale.

La réaction de sulfatation est effectuée par action des complexes SO_3 -amines tels que SO_3 -pyridine ou SO_3 -diméthylformamide, en opérant dans la pyridine, le sel formé, par exemple le sel de pyridine, pouvant ensuite être échangé par exemple par un sel d'une autre amine, d'un ammonium quaternaire ou d'un métal alcalin. Des exemples sont fournis dans la partie expérimentale.

La réaction de phosphatation est effectuée par exemple par action d'un chlorophosphate tel que le diméthyl, dibenzyl ou diphényl chlorophosphate.

La réaction d'amidification est effectuée au départ de l'acide carboxylique à l'aide d'un agent d'activation tel qu'un chloroformiate d'alkyle, l'EDCI ou le BOP par action de l'ammoniaque ou d'une amine ou alkoxyamine appropriée ou de leurs sels d'acides. Des exemples sont fournis ci-après dans la partie expérimentale.

Les réactions d'acylation et de sulfonylation sont effectuées sur les alcools, les amines ou les azotes hétérocycliques, par action selon les cas, d'un halogénure ou d'un anhydride d'acide carboxylique ou d'acide sulfonique approprié, le cas échéant en présence d'une base. Plusieurs exemples sont fournis ci-après dans la partie expérimentale.

La réaction d'alkylation, laquelle dans le contexte est entendue au sens large et concerne l'introduction de groupements alkyles substitués diversement comme décrit plus haut, notamment dans la définition de R', est effectuée par action sur les dérivés hydroxylés, les énolates d'esters ou de cétones, les amines ou les azotes hétérocycliques, selon les cas, d'un sulfate d'alkyle ou d'un halogénure d'alkyle ou d'alkyle substitué. Des illustrations sont fournies ci-après dans la partie expérimentale.

La réduction d'acides en alcools peut être effectuée par action d'un borane ou via un anhydride mixte intermédiaire, par action d'un borohydrure alcalin. L'anhydride mixte est préparé par exemple à l'aide d'un chloroformiate d'alkyle. La réduction de cétone ou d'aldéhyde en alcool est de préférence effectuée par action de borohydrure de sodium. Des illustrations sont fournies dans la partie expérimentale.

La déshydratation d'amide en nitrile peut intervenir dans les conditions des réactions de carbonylation et cyclisation.

L'oxydation des sulfures en sulfoxyde et/ou sulfone peut être effectuée par action d'un peracide tel que l'acide métachloroperbenzoïque ou perphtalique ou de tout autre réactif connu de l'homme du métier.

La salification par les acides est le cas échéant réalisée par addition d'un acide en phase soluble au composé. La salification par les bases peut concerner les composés comportant une fonction acide et notamment les composés comportant une fonction carboxy, ceux comportant une fonction sulfoxy ou dérivée de l'acide phosphorique ou ceux comportant un hétérocycle à caractère acide.

Dans le cas d'une fonction carboxy, on opère par addition d'une base appropriée telle que celles citées précédemment. Dans le cas d'une fonction sulfoxy ou dérivée de l'acide phosphorique, on obtient directement le sel de pyridinium lors de l'action du complexe SO₃-pyridine et on obtient les autres sels à partir de ce sel de pyridinium. Dans l'un ou l'autre cas, on peut encore opérer par échange d'ions sur résine. Des exemples de salifications par les acides ou par les bases et y.

compris d'hétérocycle à caractère acide, figurent ci-après dans la partie expérimentale.

L'oxydation d'aldéhyde en acide peut être effectuée par action du permanganate de potassium ou du chlorite de sodium.

5 L'oxydation d'alcool en cétone peut être effectuée par action du chlorochromate de pyridinium.

Par halogénéation on entend introduction d'un substituant halogéné à partir d'un hydroxy ou halogénéation directe d'un cycle aromatique ou hétéroaromatique. Selon le cas, la
10 réaction peut par exemple être mise en œuvre par action d'iode ou en présence de triphénylphosphine, par action de brome dans l'acide acétique ou encore d'iode en présence de $C_6H_5I(OCOCF_3)_2$, ou encore par réaction d'un réactif halogéné électrophile tel que le N-fluorosulfonylimide en présence d'une base forte. De
15 tels réactifs sont connus de l'homme du métier et des exemples figurent ci-après dans la partie expérimentale.

La déshalogénéation peut être effectuée par hydrogénolyse.

La réaction de carbamoylation peut être réalisée par la mise en œuvre d'un chloroformiate ou du diphosgène puis d'une
20 amine ou, le cas échéant, d'ammoniac, ou encore par la mise en œuvre d'un isocyanate approprié.

La réaction de carboxylation peut être réalisée par action d'un alkylolithié puis de gaz carbonique ou d'un chloroformiate.

L'introduction d'un groupe azido peut être effectuée par
25 exemple par action d'azoture de sodium sur un intermédiaire de type mésylate ou iodo.

La réduction d'un groupe azide peut être effectuée par action de trialkyl ou triarylphosphine.

La réaction de couplages d'halogénures aromatiques avec des
30 dérivés de l'étain est effectuée par une méthode dite de Stille. Une illustration est donnée dans la partie expérimentale.

L'hydrogénation de doubles liaisons, lesquelles peuvent être des liaisons carbone-carbone ou carbone-azote sont effectuées par les méthodes connues de l'homme du métier.

35 La dihydroxylation de double liaison carbone-carbone est effectuée notamment par action de tétroxyde d'osmium.

Le clivage des diols est de préférence réalisé par le

périodate de sodium.

L'introduction d'un cyano est réalisée par substitution nucléophile à l'aide d'un cyanure alcalin.

Des illustrations de ces réactions figurent ci-après dans
5 la partie expérimentale.

La séparation des énantiomères et diastéréoisomères peut être réalisée selon les techniques connues de l'homme du métier, notamment la chromatographie.

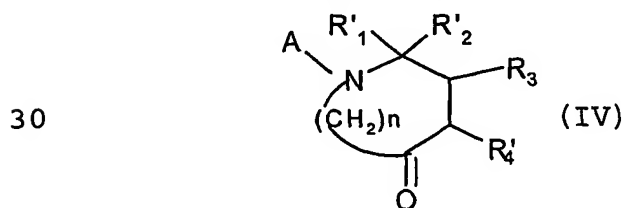
Outre via les procédés décrits précédemment, des composés
10 de formule (I) peuvent bien entendu être obtenus par des méthodes qui utilisent au départ un composé de formule (II) dans laquelle R'_1 , R'_2 , R_3 , R'_4 et ZH ont les valeurs qui conduisent directement (sans transformation) à celles des composés que l'on souhaite préparer. Le cas échéant, celles de
15 ces valeurs qui renfermeraient des fonctions réactives telles que mentionnées plus haut sont alors protégées, la déprotection intervenant à l'issue de l'étape de cyclisation b ou à tout autre moment opportun dans la synthèse. Les protections et déprotections sont alors réalisées comme décrit ci-dessus.

20 De telles méthodes sont fournies ci-après dans la partie expérimentale.

L'invention a encore pour objet un procédé selon ce qui précède, selon lequel le composé de formule (II) dans laquelle ZH représente un groupement $HO-(CH_2)_{n'}$ - ou

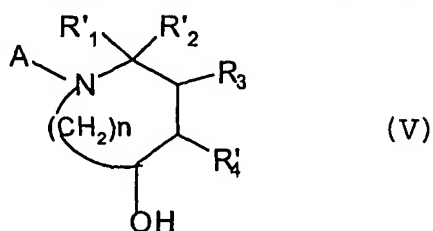
25 $HNR'_8-(CH_2)_{n''}$ - dans lequel n'' est égal à 0, ou un groupement

HNR'_8-O- , est obtenu par un procédé caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule (IV) :

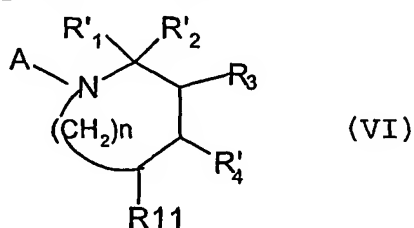


dans laquelle R'_1 , R'_2 et n sont définis comme précédemment, R_3 et R'_4 ont les valeurs définies précédemment
35 ou bien des valeurs précurseurs des valeurs définies précédemment et A représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de l'azote, par un agent de réduction,

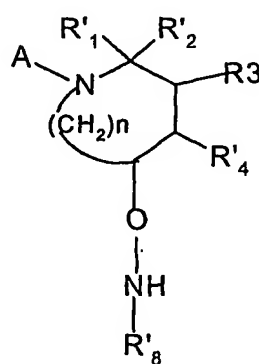
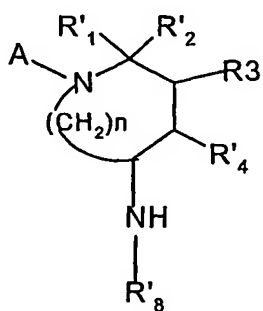
pour obtenir un composé de formule (V) :



10 dans laquelle A, R'1, R'2, R3, R'4 et n conservent leur signification précitée, dans lequel, le cas échéant, l'on remplace le groupement OH par un groupe partant, pour obtenir un composé de formule (VI) :



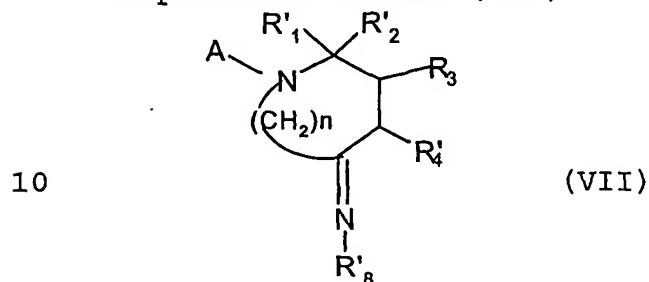
20 dans laquelle A, R'1, R3, R'4 et n conservent leur signification précitée et R11 représente un groupe partant, puis traite par un composé de formule Z1H2 dans laquelle Z1 représente un groupement divalent - NR'8- ou -ONR'8-, R'8 conservant la signification précitée, pour obtenir un composé de formule (VIII) ou (VIII') :



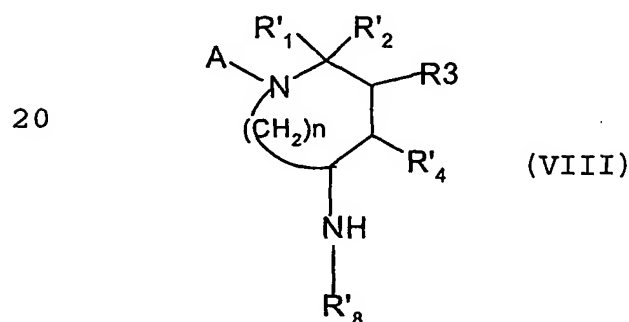
40 dans laquelle A, R'1, R'2, R3, R'4, n'' et R'8 sont définis comme précédemment, puis, le cas échéant, par un agent de déprotection de l'atome d'azote approprié, et en ce que, le cas échéant, l'on soumet l'intermédiaire de formule (IV), (V), (VIII) ou (VIII'), à une ou plusieurs des réactions décrites à l'étape c) du procédé décrit plus haut, dans un ordre approprié.

45 L'invention a encore pour objet un procédé selon ce qui

précède, selon lequel le composé de formule (II) dans laquelle ZH représente un groupement $\text{NHR}'_8-(\text{CH}_2)_{n''}$ dans lequel n'' est égal à 0 est obtenu par un procédé caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule (IV) telle que définie précédemment, par un composé de formule $\text{H}_2\text{NR}'_8$, pour obtenir un composé de formule (VII) :



15 dans laquelle A, R'_1 , R'_2 , n et R'_8 sont définis comme précédemment et R_3 et R_4 ont les valeurs définies précédemment ou bien des valeurs précurseurs des valeurs définies précédemment, que l'on fait réagir avec un agent de réduction pour obtenir un composé de formule (VIII) :



25 dans laquelle A, R'_1 , R'_2 , R_3 , R'_4 , n'' et R'_8 sont définis comme précédemment, que l'on traite, le cas échéant, par un agent de déprotection de l'atome d'azote approprié, et en ce que, le cas échéant, l'on soumet l'intermédiaire de formule (VII) ou (VIII) à une ou plusieurs des réactions décrites à l'étape c) du procédé décrit plus haut, dans un ordre approprié.

30 Les composés de formule (II) dans laquelle ZH représente un groupement $\text{HO}-(\text{CH}_2)_{n''}$ dans lequel n'' est égal à 1 peuvent être obtenus selon les méthodes décrites par exemple par S. Shiotani et al. Chem. Pharm. Bull. 15(1)88-93 (1967) (composé "IV" p. 89) ou encore par N. Itoh. Chem. Pharm. Bull. 16(3)455-470 (1968) (composé "XVIII" p. 461) en utilisant un composé de départ approprié. Les composés de formule (II) dans

laquelle ZH représente un groupement $\text{NHR}'_8-(\text{CH}_2)_n$ dans lequel n est égal à 1 peuvent être obtenus au départ des composés ci-dessus par un procédé identique à celui qui est décrit plus haut pour la préparation des composés dans lesquels $n = 0$.

5 Le groupement protecteur de l'azote est notamment l'un de ceux qui sont cités plus haut.

L'agent de réduction est notamment un borohydrure alcalin.

Le groupe partant est notamment un phosphate ou un sulfonate, par exemple un mésylate ou un tosylate, obtenu par
10 action de chlorure de sulfonyle correspondant en présence d'une base, ou un halogène, plus particulièrement un chlore, un brome ou un iode, obtenu par exemple par action du chlorure de thionyle ou de $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CBr}_4$ ou PBr_3 ou, dans le cas d'un atome d'iode, par action d'un iodure alcalin sur un sulfonate.

15 L'agent de déprotection est notamment l'un de ceux mentionnés plus haut.

L'agent de réduction que l'on fait agir sur le composé de formule (VII) est notamment un cyano ou un acétoxyborohydrure de sodium.

20 Pour des raisons pratiques ou liées à la nature des réactions impliquées, il peut être nécessaire ou souhaitable d'effectuer sur les intermédiaires de formule (IV), (V) ou (VII) une ou plusieurs des réactions décrites à l'étape c) du procédé défini plus haut. Il est entendu que ces réactions
25 sont effectuées dans les conditions qui ont été définies précédemment.

Les produits de formule générale (I) possèdent une très bonne activité antibiotique sur les bactéries gram(+) telles que les staphylocoques ou les streptocoques. Leur efficacité
30 sur les bactéries gram(-) notamment sur les entérobactéries est particulièrement notable.

Ces propriétés rendent aptes lesdits produits ainsi que leurs sels d'acides et de bases pharmaceutiquement acceptables à être utilisés comme médicaments dans le traitement des
35 affections à germes sensibles et notamment dans celui des staphylococcies, telles que septicémies à staphylocoques, staphylococcies malignes de la face ou cutanée, pyodermites,

plaies septiques ou suppurantes, anthrax, phlegmons, érysipèles, staphylococcies aiguës primitives ou post grippales, broncho-pneumonies, suppurations pulmonaires.

Ces produits peuvent également être utilisés comme
5 médicaments dans le traitement des colibacilloses et infections associées, dans les infections à proteus, à klebsiella et à salmonella et dans d'autres affections provoquées par des bactéries à gram (-).

Les composés de formule générales (I) sont par ailleurs
10 doués de propriétés inhibitrices de bêta-lactamases, et présentant par là de l'intérêt dans la lutte contre les maladies infectieuses ou la prévention de celles-ci, sous forme d'association avec divers composés antibiotiques de type β -lactamines, afin de renforcer leur efficacité dans la lutte
15 contre les bactéries pathogènes productrices de β -lactamases.

Il est bien connu que l'inactivation enzymatique des antibiotiques de type β -lactamines, que ce soit des composés de type pénicillines ou céphalosporines, dans le traitement des infections bactériennes est un obstacle pour ce type de
20 composés. Cette inactivation consiste en un processus de dégradation des β -lactamines et constitue l'un des mécanismes pour lesquels les bactéries peuvent devenir résistantes aux traitements. Il est donc souhaitable de parvenir à contrer ce processus enzymatique en associant à l'agent antibactérien de
25 type β -lactamines un agent susceptible d'inhiber l'enzyme. Lorsqu'un inhibiteur de β -lactamase est utilisé en combinaison avec un antibiotique de type β -lactamines, il peut donc renforcer son efficacité contre certains microorganismes.

La présente invention a donc également pour objet, à titre
30 de médicaments et notamment de médicaments destinés au traitement des infections bactériennes chez l'homme ou l'animal et de médicaments destinés à inhiber la production des β -lactamases par les bactéries pathogènes, les composés de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels
35 avec les acides et les bases pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que décrite ci-

dessus dans lesquels n est égal à 1 ainsi que ceux dans lesquels R_2 est un atome d'hydrogène.

L'invention a tout particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule (I) dans lesquels R_3 et R_4 forment ensemble un phényle ou un hétérocycle substitué, tel que défini précédemment et notamment un phényle ou un hétérocycle choisi dans le groupe constitué par thiényl et pyrazolyle substitué.

Parmi, ces derniers, on cite en particulier ceux dans lesquels R_1 est choisi dans le groupe constitué par l'atome d'hydrogène et les groupements COOCH_3 , COOC_2H_5 , CONH_2 , CONHCH_3 et CONHOCH_3 .

Parmi les composés de formule (I), l'invention a encore notamment pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule (I) dans lesquels X représente un groupement divalent $-\text{CO}-\text{B}$ dans lequel B représente un groupement $-\text{NR}_8-(\text{CH}_2)_n-$ tel que défini plus haut, dans lequel n est égal à 0.

Parmi ces derniers on peut citer en particulier, ceux dans lesquels R_8 est un groupement OY dans lequel Y est choisi parmi les groupements CH_2COOH , CH_2COOR , $\text{CHF}-\text{COOH}$, $\text{CHF}-\text{COOR}$, CF_2-COOH , CF_2-COOR , CH_2CONHOH , CH_2CONHCN , CH_2 tétrazole, CH_2 tétrazole protégé, $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}$, $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR})_2$, $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR})(\text{OH})$, $\text{CH}_2\text{PO}(\text{R})(\text{OH})$ et $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OH})_2$ ou OY_1 , dans lequel Y_1 est choisi parmi les groupements SO_2R , SO_2NHCOR , SO_2NHCOOR , $\text{SO}_2\text{NHCONHR}$ et SO_3H , R étant tel que défini plus haut, ainsi que ceux dans lesquels R' est choisi dans le groupe constitué par $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-\text{CO}-\text{NHPhényl}$, $-\text{CH}_2-(\text{pOCH}_3-\text{Phényl})$ et Phényl éventuellement substitué par CH_3 , C_2H_5 , F et CF_3 .

Parmi les composés de formule (I), l'invention a tout particulièrement pour objet, à titre de médicaments, les composés dont les noms suivent :

- le sel de triéthylammonium de 5,6-dihydro-6-oxo- N^2 -phényl-5(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-2,8(8H)-dicarboxamide,
- le sel de sodium de 4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-1-carboxamide,

- le sel de sodium de 1,4,5,8-tétrahydro-1-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-5-(sulfooxy)-6H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-6-one,
- 5 • le sel de sodium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-2-(2-méthylphényl)-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide,
- le sel de sodium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-2-[2-(trifluorométhyl)phényl]-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide,
- 10 • le sel de sodium de trans-2-(2-éthylphényl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide,
- le sel de sodium de trans-8-(2,3-dihydroxypropoxy)-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide,
- 15 • le sel de sodium de trans-3-(4-fluorophényl)-4,6,7,8-tétrahydro-6-oxo-7-(sulfooxy)-5,8-méthano-5H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-4-carboxylate d'éthyle,
- le sel de sodium de trans-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-phényl-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxamide,
- 20 • le sel de sodium de 1,4,5,8-tétrahydro-1-phényl-5-(sulfooxy)-6H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-6-one,
- 25 • le sel de sodium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-1-phényl-5(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxamide,
- le sel de triéthylammonium de trans-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-(phénylméthyl)-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle,
- 30 • le sel de triéthylammonium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-1-(2-phényléthyl)-5-(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle,
- 35 • le sel de triéthylammonium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-8-(méthoxycarbonyl)-6-oxo-5-(sulfooxy)-1H-4,7-

- méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-1-acétate d'éthyle,
- le sel de triéthylammonium de trans-5,6-dihydro-8-(méthoxycarbonyl)-6-oxo-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-2(8H)-acétate d'éthyle,
 - le sel de di-(triéthylammonium) de l'acide trans-5,6-dihydro-8-(méthoxycarbonyl)-6-oxo-5-sulfooxy-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-2(8H)-acétique,
 - le sel de pyridinium de trans-1-(aminocarbonyl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle,
 - le sel de pyridinium de trans-2-(aminocarbonyl)-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][diazépine-8-carboxylate de méthyle,
 - le sel de sodium de trans-2-(4-fluorophényl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle,
 - le sel de sodium de trans-2(aminocarbonyl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle,
 - le sel de sodium de trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-9-[[(phénylamino) carbonyl] oxy]-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle,
 - le sel de sodium de trans-1,2,3,5-tétrahydro-N-méthoxy-8-[(2 méthoxyéthoxy)méthoxy]-3-oxo-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide,
 - le sel de sodium de trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-8-[[(phénylamino) carbonyl] oxy]-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle,
 - le sel de sodium de trans-8-[[(éthylamino) carbonyl] oxy]-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle,
 - le sel de sodium de trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-8-[[trifluorométhyl) sulfonyl] oxy]-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle,
 - le sel disodique de trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-8-[2-(sulfooxy)éthoxy]-1,4-méthano-4H-2,4-

benzodiazépine-5-carboxamide,

- le sel de sodium de trans-8-[(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthoxy]-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide,
- Sel de triéthylammonium de trans-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-(2-phényléthyl)-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle.

10 L'antibiotique de type β -lactamines auquel peut-être associé le composé de formule (I) peut être choisi dans le groupe constitué par les pénames, les pénèmes, les carbapénèmes, les céphèmes, les carbacéphèmes, les oxacéphèmes, les céphamycines et les monobactames.

15 Par β -lactamines, on entend par exemple les pénicillines telles que amoxicilline, ampicilline, azlocilline, mezlocilline, apalcilline, hetacilline, bacampicilline, carbenicilline, sulbenicilline, ticarcilline, piperacilline, azlocilline, mecillinam, pivmecillinam, methicilline, 20 ciclacilline, talampicilline, aspoxicilline, oxacilline, cloxacilline, dicloxacilline, flucloxacilline, nafcilline ou pivampicilline, les céphalosporines telles que céphalothine, céphaloridine, céfaclor, céfadroxile, céfamandole, céfazoline, céphalexine, céphradine, ceftizoxime, céfoxitine, 25 céphacétrile, céfotiam, céfotaxime, cefsulodine, céfopérazone, ceftizoxime, cefménoxime, cefmétazole, céphaloglycine, céfonicide, céfodizime, cefpirome, ceftazidime, ceftriaxone, cefpiramide, cefbupérazone, cefozopran, céfépime, céfoselis, céfluprenam, céfuzonam, cefpimizole, cefclidine, céfixime, 30 ceftibutène, cefdinir, cefpodoxime axétil, cefpodoxime proxétil, ceftéram pivoxil, céfétamet pivoxil, cefcapène pivoxil ou cefditoren pivoxil, céfuroxime, céfuroxime axétil, loracarbacef, latamoxef, les carbapénèmes tels que imipénème, méropénème, biapénème ou panipénème et les monobactames tels 35 que l'aztréonam et le carumonam, ainsi que leur sels.

Les composés de formule (I) ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être administrés en

même temps que la prise d'antibiotiques de type β -lactamines, ou séparément, de préférence après celle-ci. Cela peut s'effectuer sous forme d'un mélange des deux principes actifs ou sous forme d'une association pharmaceutique des deux principes actifs séparés.

La posologie des composés de formule (I) et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables peut bien entendu varier dans de larges limites et doit naturellement être adaptée, dans chaque cas particulier, aux conditions individuelles et à l'agent pathogène à combattre. En général, pour une utilisation dans le traitement des infections bactériennes, la dose journalière peut être comprise entre 0,250 g et 10 g par jour, par voie orale chez l'homme, avec le produit décrit à l'exemple 24 ou 45 ou encore comprise entre 0,25 g et 10 g par jour par voie intramusculaire ou intraveineuse. Pour une utilisation comme inhibiteur de β -lactamase, une dose journalière chez l'homme pouvant aller de 0,1 à environ 10 g peut convenir.

Par ailleurs, le rapport de l'inhibiteur de β -lactamase de formule (I) ou du sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci à l'antibiotique de type β -lactamines peut également varier dans de larges limites et doit être adapté, dans chaque cas particulier, aux conditions individuelles. En général, un rapport allant d'environ 1:20 à environ 1:1 devrait être indiqué.

Les médicaments antibiotiques ou inhibiteurs de β -lactamases tels que définis plus haut sont mis en œuvre sous forme de compositions pharmaceutiques en mélange avec un excipient pharmaceutique inerte, organique ou minéral, adapté au mode d'administration recherché, et l'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif, au moins un des composés de l'invention tels que définis plus haut et les compositions contenant comme principe actif, au moins un des composés de l'invention tels que définis plus haut et au moins un médicament de type β -lactamines.

Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, parentérale, notamment intramusculaire, ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses.

5 Les compositions selon l'invention peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les
10 pommades, les crèmes, les gels; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le
15 beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Ces compositions peuvent notamment se présenter sous forme
20 d'un lyophilisat destiné à être dissout extemporanément dans un véhicule approprié, par exemple, de l'eau stérile apyrogène.

La dose administrée est variable selon l'affection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre 0,250 g
25 et 10 g par jour, par voie orale chez l'homme, avec le produit décrit à l'exemple 1 ou encore comprise entre 0,25 g et 10 g par jour par voie intramusculaire ou intraveineuse.

Les produits de formule (I) peuvent également être utilisés comme désinfectants des instruments chirurgicaux.

30 L'invention a enfin pour objet, à titre de produits industriels nouveaux et notamment à titre de produits intermédiaires nécessaires à la préparation des produits de formule (I) :

- les produits de formule (III) telle que définie
35 précédemment dans laquelle R_3 et R'_4 ou R'_1 et R_3 forment ensemble un phényl ou un hétérocycle à caractère aromatique, substitué par un radical

- $-(CH_2)_b$ -phényle ou $-(CH_2)_b$ -hétérocycle à caractère aromatique, éventuellement substitué, tel que défini précédemment, ainsi que leurs sels avec les acides et notamment leurs chlorhydrates et trifluoroacétates ;
- 5 - les produits de formule (III) telle que définie précédemment, dans laquelle R'_1 représente un radical $CONR_6R_7$ dans lequel R_6 ou R_7 représente un radical alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, l'ensemble des autres valeurs étant définies comme dans la formule III, ainsi que leurs sels avec les acides et notamment leurs chlorhydrates et trifluoroacétates ;
- 10 - les produits de formule (II) telle que définie précédemment, dans laquelle R_3 et R'_4 ou R'_1 et R_3 forment ensemble forment ensemble un phényl ou un hétérocycle à caractère aromatique, substitué par un radical $-(CH_2)_3$ -phényle ou $-(CH_2)_b$ -hétérocycle à caractère aromatique, éventuellement substitué, tel que défini précédemment, ainsi que leurs sels avec les acides et notamment leurs chlorhydrates et trifluoroacétates ;
- 15 - les produits de formule (II) telle que définie précédemment, dans laquelle R'_1 représente un radical $CONR_6R_7$ dans lequel R_6 ou R_7 représente un radical alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, l'ensemble des autres valeurs étant définies comme dans la formule III, ainsi que leurs sels avec les acides et notamment leurs chlorhydrates et trifluoroacétates ;
- 20 - les produits de formules (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) et (VIII') telles que définies précédemment, dans lesquelles R_3 et R'_4 ou R'_1 et R_3 représente un radical $-(CH_2)_3$ -phényle ou $-(CH_2)_b$ -hétérocycle à caractère aromatique, éventuellement substitué, tel que défini précédemment, ainsi que leurs sels avec un acide et notamment leurs chlorhydrates et trifluoroacétates ;
- 25 - les produits de formules (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) et (VIII') telles que définies précédemment, dans lesquelles R'_1 représente un radical $CONR_6R_7$ dans lequel R_6 ou R_7 représente un radical alkoxy renfermant de 1 à 6
- 30
- 35

atomes de carbone, l'ensemble des autres valeurs étant définies comme dans les formules (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) et (VIII'), ainsi que leurs sels avec un acide et notamment leurs chlorhydrates et trifluoroacétates.

5 Les produits de formule (IV) sont préparables par exemple selon des méthodes fournies ci-après dans la partie expérimentale.

Les exemples suivants illustrent l'invention, sans toutefois en limiter la portée.

10

EXEMPLES

Dans la description qui précède ainsi que dans les exemples qui suivent les abréviations suivantes ont été utilisées :

	DEAD	: azo-dicarboxylate de diéthyle
15	TEA	: triéthylamine
	DMAP	: 4-diméthylamino-pyridine
	EDCI	: 1-(3-diméthylamino-propyl)-3-éthylcarbo-diimide chlorhydrate
	THF	: tétrahydrofuranne
20	AcOEt	: acétate d'éthyle
	DMF	: N,N-diméthylformamide
	AIBN	: 2,2'-azo-bis-isobutyronitrile
	M	: masse molaire moléculaire
	SM	: spectrométrie de masse
25	EI	: impact électronique
	SIMS	: secondary ion mass spectrometry
	FAB	: fast atom bombardement
	BOP	: benzotriazol-1-yloxytripyrrolidino- phosphonium hexafluorophosphate
30	HOBt	: 1-hydroxybenzotriazole hydrate
	DBU	: diazabicycloundécène
	(BOC) ₂ O	: dicarbonate de t-butyle
	NaBH ₃ CN	: cyanoborohydrure de sodium
	DMSO	: diméthylsulfoxyde
35	DIEA	: diisopropylethyldiamine
	ClMEM	: chlorure de 2-méthoxyéthoxyméthyle
	TMSCN	: cyanure de triméthylsilyle

BOC-ON : 2-(terbutoxycarbonyloxyimino)-2-
phénylacétonitrile

Exemple 1

5 **Trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e] [1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle.**

Stade A1:

Préparation du [2-(phénylthio)éthyl]hydrazine.

Etape 1

10 Dans un ballon placé sous atmosphère d'azote, on introduit
100 g de 2-bromoéthylphényl sulfure dissous dans 1 l.
d'éthanol et on ajoute 184,2 g d'hydrate d'hydrazine. On
chauffe à 100°C toute une nuit. Puis, une fois la réaction
terminée, on distille le solvant sous pression réduite à 80°C-
15 90°C. Puis, on ajoute au milieu 65 g de carbonate de potassium
et 1 l. de chlorure de méthylène. On agite pendant 15 minutes,
puis on extrait la phase organique avec 2 x 500 ml d'eau, puis
la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium,
filtrée et évaporée sous pression réduite. On reprend ensuite
20 le résidu dans 750 ml d'un mélange éthanol/eau auquel on
ajoute goutte à goutte 12 ml d'acide sulfurique concentré. Le
produit cristallise et le précipité est filtré puis rincé avec
une solution éthanol/eau, 80/20 puis à l'éther. Le produit est
ensuite séché sous pression réduite.

25 On obtient 81,84 g de sel d'hemisulfate de [2-
(phénylthio)éthyl]-hydrazine, de formule brute, $C_8H_{12}N_2S + 1/2$ de
 H_2SO_4 . (M = 217,3 g).

Le rendement obtenu est de 81%.

Etape 2

30 On dissout 79,7 g du produit obtenu à l'étape 1 précédente,
dans 1,9 l de dichlorométhane. Puis on ajoute 400 ml de soude
1N, et on agite fortement. On extrait ensuite la phase
organique au dichlorométhane, puis on sèche la phase organique
sur $mgSO_4$ et l'on évapore sous pression réduite.

35 On obtient avec un rendement quantitatif le [2-
(phenylthio)éthyl]-hydrazine de formule brute $C_8H_{12}N_2S$ (M =
168,26 g).

Le rendement obtenu est de 89%.

Stade A2

On met en suspension 56,0 g (de 3,5-dioxo-1-pipéridinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle de formule brute $C_{10}H_{15}NO_4$ (préparé par un procédé analogue à celui décrit dans Heterocycles, 22, 2769-2773, (1984), en remplaçant le chloroformiate de méthyle par $(BOC)_2O$. On ajoute à température ambiante 55,5 ml de N,N-diméthylformamide diméthylacétal à 95%. On agite pendant une demi-heure à 80°C puis pendant 3 heures à 50°C. On évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient ainsi 79 g de 4-[(diméthylamino)méthylène]-3,5-dioxo-1-pipéridinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle de formule brute $C_{13}H_{20}N_2O_4$.

Le rendement correspondant est de 99%.

Stade B

On dissout 79 g du produit obtenu au stade A2 dans 1 litre de méthanol absolu, puis on ajoute 54.5 g de [2-(phénylthio)éthyl]-hydrazine. On agite pendant 3 heures 30 à température ambiante. On évapore le solvant sous pression réduite et on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/AcOEt 1/1.

On obtient le composé 1,4,5,7-tétrahydro-4-oxo-1-[2-(phénylthio)éthyl]-6H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-6-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle, de formule brute $C_{19}H_{23}N_3O_3S$ ($M = 373,48$ g).

Le rendement obtenu correspondant est de 57,6%.

Stade C

Dans un ballon placé sous atmosphère d'azote, on dissout 74,5 g de la cétone obtenue au stade précédent B dans 372,5 ml de méthanol, puis on refroidit avec un bain de glace et on introduit par petites fractions, en 20 minutes, 7,58 g de borohydrure de sodium.

On laisse revenir à la température ambiante en deux heures, puis on ajoute successivement du dichlorométhane et une solution aqueuse d'acide tartrique à 10%. On agite vigoureusement puis on décante et on réextraît au dichlorométhane. On réunit les phases organiques et on les sèche sur du sulfate de magnésium, on filtre et on évapore le

20454PC

35

solvant du filtrat sous pression réduite. On reprend le résidu du dichlorométhane, on filtre et on évapore à nouveau le solvant sous pression réduite.

On obtient 72,5 g du composé 1,4,5,7-tétrahydro-4-hydroxy-1-[2-(phénylthio)éthyl]-6H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-6-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle, de formule brute $C_{19}H_{25}N_3O_3S$ ($M = 375,49$ g).

Le rendement correspondant est de 97%.

Stade D

On dissout 75 g du produit obtenu au stade précédent C dans 1 l. de dichlorométhane à 0°C. On ajoute 118 g d'acide méthachloroperbenzoïque à 70%, puis on agite 1h30 à température ambiante. On ajoute au milieu réactionnel 1,5 l. de dichlorométhane et 1,6 l. de thiosulfate de sodium 0,5N. Après extraction de la phase organique, on la relave avec 1 l. de thiosulfate de sodium puis avec 1,5 l. de $NaHCO_3$ et enfin avec 1,5 l. d'eau. Les phases aqueuses sont alors à nouveau réextraites avec du dichlorométhane, puis les différentes phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, puis le solvant est évaporé sous pression réduite.

le produit brut est recristallisé dans l'éther isopropylique pour donner 81 g de composé 1,4,5,7-tétrahydro-4-hydroxy-1-[2-[1-propénylsulfonyl]éthyl]-6H-pyrazolo [3,4-c]pyridine-6-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle de formule brute $C_{19}H_{25}N_3O_5S$ ($M = 407,49$ g).

Le rendement correspondant est de 99%.

Stade E

Dans un ballon placé sous atmosphère inerte et à une température de -30°C, on dissout 57,2 g du produit obtenu au stade précédent D, dans 572 ml de THF anhydre. Puis, on ajoute 337 ml d'une solution de tert-butoxide de potassium 1M dans le THF. On agite pendant 1 heure puis on ajoute au milieu réactionnel 20 ml d'acide acétique. On ajoute ensuite une solution aqueuse de bicarbonate de $NaHCO_3$ et $NaCl$, puis on extrait la phase organique par de l'acétate d'éthyle plusieurs fois. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et le solvant évaporé sous pression réduite. On récupère 57,4 g de produit brut qui est ensuite

20454PC

36

purifié sur silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/acétone, 4/6.

On obtient après évaporation du solvant 38,6 g de 1,4,5,7-tétrahydro-4-hydroxy-6H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-6-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle, de formule brute $C_{11}H_{17}N_3O_3$ ($M = 239,28$ g).

Le rendement correspondant est de 84%.

Stade F

Dans un ballon placé sous atmosphère d'azote, on dissout 35 g du produit obtenu au stade précédent E, dans 890 ml de dichlorométhane. On ajoute 49,77 g de $(Ph)_3CCl$ puis on refroidit la solution à $-30^\circ C$ avec un mélange carboglace/acétone. On ajoute ensuite 24,7 ml de triéthylamine, et on agite le milieu réactionnel en laissant revenir à température ambiante pendant 4h30. Puis, après évaporation du solvant sous pression réduite, on verse le résidu dans 1,6 l. d'acétate d'éthyle et on lave avec 1,8 l. d'eau. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, et le solvant évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'éther éthylique et le précipité obtenu est lavé dans du pentane. Après séchage, on obtient 62,5 g de 2,4,5,7-tétrahydro-4-hydroxy-2-(triphénylméthyl)-6H-pyrazolo [3,4-c]pyridine-6-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle, de formule brute $C_{30}H_{31}N_3O_3$ ($M = 481,60$ g).

Le rendement est de 99%.

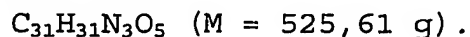
Stade G

Dans un ballon placé sous atmosphère d'azote, on dissout 26,6 g de l'alcool obtenu au stade précédent F dans 230 ml de THF, puis on refroidit à $-78^\circ C$ et on introduit 81 ml de tertiobutylolithium en solution 1,7 M dans le pentane.

On laisse réagir 15 minutes à $-78^\circ C$, et on introduit du gaz carbonique en excès pendant 10 minutes, puis on laisse revenir à la température ambiante.

Le mélange réactionnel est hydrolysé par addition de 100 ml d'eau et 300 ml d'acétate d'éthyle puis acidifié à $pH = 4$ par addition d'acide formique. La phase aqueuse est extraite plusieurs fois à l'acétate d'éthyle puis la phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée et le solvant évaporé sous

pression réduite pour donner 29,8 g de produit brut. Ce dernier est dissout dans 300 ml d'éther puis extrait par 3 x 200 ml d'une solution saturée de NaHCO_3 . La phase aqueuse est acidifiée à $\text{pH} = 4$ par addition d'acide formique puis extrait par l'acétate d'éthyle. Après séchage sur mgSO_4 , filtration et évaporation sous pression réduite on obtient 14,8 g d'acide de formule brute



Les 14,8 g du composé obtenu sont ensuite estérifiés en présence de 3,7 g de K_2CO_3 et 4,9 ml de sulfate diméthylque. On agite pendant 1 heure à température ambiante puis on ajoute 7,4 ml de triéthylamine. Après 40 minutes, on ajoute 300 ml d'acétate d'éthyle et 200 ml d'eau. Après agitation, on décante puis on réextrait la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées avec une solution d'eau saturée en NaCl . Les phases organiques sont ensuite séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite.

On obtient 11,23 g de 2,4,5,7-tétrahydro-4-hydroxy-2-(triphénylméthyl)-6H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-6,7-dicarboxylate de 6-(1,1-diméthyléthyle) et de 7-méthyle, de formule brute $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$ ($M = 739,64 \text{ g}$).

Le rendement correspondant sur les deux étapes est de 42%.

Stade H

Dans un ballon sous atmosphère d'argon, on solubilise 1g du produit obtenu au stade précédent G dans 50 ml de dichlorométhane. On ajoute 2,8 g de triéthylamine puis 4,8 g de $(\text{CH}_3\text{SO}_2)_2$ Odilués dans 1 ml de dichlorométhane. On agite une heure à -70°C puis on ajoute 0,68 g de O-benzylhydroxylamine. On agite encore 10 minutes à -78°C , 1h20 à -50°C , et enfin à 0°C pendant toute la nuit. On laisse encore une heure à 20°C , puis on ajoute du dichlorométhane et on lave la phase organique avec une solution d'acide tartrique puis une solution aqueuse de NaCl et enfin d'eau pure. On sèche la phase organique sur mgSO_4 , on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 11,9 g de produit qui est

purifié sur silice en éluant avec un mélange d'éther de pétrole/acétate d'éthyle, 8/2.

On obtient 8,9 g de 2,4,5,7-tétrahydro-4-[(phénylméthoxy)amino]-2-(triphénylméthyl)-6H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-6,7-dicarboxylate de 6-(1,1-diméthyléthyle) et de 7-méthyle, de formule brute $C_{39}H_{40}N_4O_5$ ($M = 644,78$ g).

Le rendement correspondant est de 75%.

Stade I

Dans un ballon maintenu à 0°C, on dissout 10 g du produit obtenu au stade précédent H dans 70 ml d'acétate d'éthyle. On ajoute 35 ml d'une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'acétate d'éthyle puis on agite pendant 3 heures. Après évaporation du solvant, on obtient le dichlorhydrate de 4,5,6,7-tétrahydro-4-[(phénylméthoxy)amino]-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-7-carboxylate de méthyle brut.

Stade J

Le produit brut obtenu au stade I est repris dans l'eau. Puis on lave la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ensuite amenée à pH = 10 avec une solution d'ammoniaque à 20% puis extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Après séchage sur sulfate de magnésium, filtration, et évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient 4,21 g de 4,5,6,7-tétrahydro-4-[(phénylméthoxy)amino]-2H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-7-carboxylate de méthyle, de formule brute $C_{15}H_{18}N_4O_3$ ($M = 302,34$ g).

Le rendement correspondant aux deux étapes I et J est de 89,7%.

Stade K

Dans un ballon placé sous atmosphère d'argon et refroidit par un bain de glace, on introduit 9,24 g du produit obtenu au stade précédent I, 3 litres d'acétonitrile et 12,3 ml de TEA. On agite pendant 2 minutes et on introduit ensuite 1,85 ml de diphosgène. On agite la solution à 20°C pendant 1 heure. On dilue à l'AcOEt et on lave avec une solution d'acide tartrique à 10% puis à l'eau. On sèche la phase organique sur du sulfate de magnésium et on évapore le solvant sous pression réduite.

Le produit brut est dissout dans 500 ml de dichlorométhane avec 0,5 ml de DBU. Après 10 minutes de contact, le mélange réactionnel est lavé par une solution d'acide tartrique à 10% puis à l'eau. Après évaporation du solvant sous pression
5 réduite.

On obtient 9,6 g de trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle, de formule brute $C_{16}H_{16}N_4O_4$ ($M = 328,33$ g).

10 Le rendement correspondant est de 95%.

Stade L

Dans un ballon maintenu à 0°C sous atmosphère d'azote, on dissout 0,2 g du produit obtenu au stade précédent K dans 2 ml de DMF, et on ajoute 0,115 g de bromure de benzyle puis
15 0,032 g de NaH. On agite pendant 10 minutes à 0°C puis on laisse revenir à la température ambiante. Au bout d'une heure, la réaction est terminée. On verse le milieu réactionnel dans une solution aqueuse de NaCl et on extrait deux fois à l'acétate d'éthyle. Puis la phase organique est séchée sur
20 sulfate de magnésium, filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient 231 mg de produit qui est purifié sur colonne de silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène/ acétate d'éthyle/triaéthylamine 95/0,5/0,1%. On obtient après évaporation du solvant 70 mg du composé trans-
25 2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-(phénylméthyl)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle, de formule brute $C_{23}H_{22}N_4O_4$ ($M = 418,46$ g).

Le rendement correspondant est de 27%.

Stade M

30 On dissout 65 mg du produit obtenu au stade précédent dans 1 ml de MeOH puis on ajoute 29 mg de palladium sur charbon à 10% et on place sous atmosphère d'hydrogène en agitant fortement. Lorsque le produit de départ est consommé, on filtre le catalyseur et on évapore le solvant sous pression réduite.

35 On obtient 47 mg du composé trans-2,5,6,8-tétrahydro-5-hydroxy-6-oxo-2-(phénylméthyl)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-

20454PC

40

e] [1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle, de formule brute $C_{16}H_{16}N_4O_4$ ($M = 328,33$ g).

Stade N

On dissout 0,047 g du produit obtenu au stade précédent M dans 1 ml de pyridine contenant quelques grains de tamis moléculaire 4Å. Puis on ajoute 0,068 g du complexe pyridine- SO_3 . On agite une nuit à température ambiante. On filtre ensuite le tamis que l'on rince avec de l'eau puis avec du chlorure de méthylène. Après évaporation des solvants co-
 10 évaporés avec du toluène, on obtient 114 mg de produit brut qui sont purifiés sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène/éthanol/triéthylamine 90/10/0,1%. On obtient 41 mg du composé de sel de triéthylammonium de trans-
 15 2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-(phénylméthyl)-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e] [1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle, de formule brute $C_{22}H_{31}N_5O_7S$ ($M = 509,58$).

Le rendement obtenu sur les deux stades M et N est de 52%.

RMN du proton :

DMSO- d_6 à 300 MHz (déplacement chimique et multiplicité) :
 20 1,12 (sl) : $(CH_3CH_2)_3N$; 3,05 (l) : $(CH_3CH_2)_3N$; 3,45 (m) : $N-CH_2-CH$; 4,75 (m) : $-N-CH_2-CH$; 3,73 (s) : $CH_3OOC-CH$; 4,98 (s) : $CH_3OOC-CH$; 5,28 (sl) : $N-CH_2-\phi$; 7,22 à 7,39 (m) : H aromatique ; 7,87 (s) : $N-CH$.

25 LC/SM (électrospray négatif) : conditions générales

Colonne kromasil C18 4,6 x 250 mm, 5 μ Four à 30°C

Débit = 1ml/min V_{inj} = 15 μ l

Détection λ = 200-400 nm

SM/ESP mode+/- CV = 50V

30 Eluant : A = H_2O (0,1% HCO_2H)

B = CH_3CN

Gradient :

temps	A%	B%
0,00	80,0	20,0
15,00	50,0	50,0
25,00	20,0	80,0
40,00	80,0	20,0
50,00	80,0	20,0

LC/SM (électrospray négatif) m/z :TR = 9,70 min M⁻ = 407.

Exemple 2

Sel de triéthylammonium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-
5 1-(phényléthyl)-5-(sulfooxy)-1*H*-4,7-méthanopyrazolo[3,4-
e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle

Stade A

Dans un ballon placé sous atmosphère d'azote à 0°C, on
dissout 0,1 g du produit obtenu au stade K de l'Exemple 1 dans
10 0,8 ml de DMF. On ajoute 0,062 g de 2-bromophényléthane puis
0,015 g de NaH. On agite pendant 15 minutes à 0°C et on laisse
revenir le milieu réactionnel à température ambiante. On agite
le milieu pendant 6 heures, puis on additionne une solution
aqueuse saturée en NaCl et on extrait la phase aqueuse
15 plusieurs fois avec de l'acétate d'éthyle. Après séchage de la
phase organique sur sulfate de magnésium, on filtre et on
évapore le solvant sous pression réduite. Le produit brut
obtenu est purifié sur silice en éluant avec un mélange
chlorure de méthylène/acétone/triéthylamine, 98/2/0,1%. Après
20 évaporation du solvant, on obtient 28,8 mg soit un rendement
de 21,5% du composé isomère A, trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-
5-(phénylméthoxy)-1-(phényléthyl)-1*H*-4,7-méthanopyrazolo[3,4-
e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle, de formule brute
C₂₄H₂₄N₄O₄ (432,46 g) et on obtient 37 mg soit un rendement de
25 28% en isomère B, trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-
(phénylméthoxy)-2-(2-phényléthyl)-1*H*-4,7-méthanopyrazolo[3,4-
e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle de formule brute
C₂₄H₂₄N₄O₄ (M = 432,48 g).

Stade B

30 Dans un ballon placé sous atmosphère d'azote, on dissout
0,028 g de l'isomère A obtenu au stade A précédent dans 1 ml de
méthanol puis on ajoute 0,0168 g de palladium sur charbon à 10%.
On place sous atmosphère d'hydrogène. Au bout de 2 heures, la
réaction est terminée et le milieu réactionnel est filtré et le
35 solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient 13,8 mg de
trans-4,5,6,8-tétrahydro-5-hydroxy-6-oxo-1-(phényléthyl)-1*H*-4,7-

20454PC

42

méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle, de formule brute $C_{17}H_{18}N_4O_4$ ($M = 342,36$ g).

Le rendement correspondant est de 62%.

Stade C

5 Dans un ballon, on dissout 0,0130 g du produit obtenu au stade B précédent dans 1ml de pyridine et on ajoute 0,018 g de complexe pyridine- SO_3 . On agite une nuit à température ambiante puis on filtre le mélange réactionnel et on rince avec un mélange chlorure de méthylène/eau. Après évaporation, on
10 obtient 19 mg de produit brut qui sont purifiés par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène/éthanol/triéthylamine, 95/15/0,1%. On obtient 6,6 mg du sel de triéthylammonium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-1-(phényléthyl)-5-(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-
15 e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle, de formule brute $C_{23}H_{33}N_5O_7S$, ($M = 523,61$ g).

Le rendement correspondant est de 20%.

LC/SM (électrospray négatif), m/z :

TR = 13,02 min $[MH]^- = 421$ et $[2M+Na - 2H]^- = 865$.

20 Exemple 3

Sel de triéthylammonium de trans-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-(2-phényléthyl)-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle

Stade A

25 On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 0,037 g de l'isomère B obtenu au Stade A de l'Exemple 2, 0,022 g de palladium sur charbon, et 0,5 ml de méthanol. On obtient 28 mg du composé Trans-2,5,6,8-tétrahydro-5-hydroxy-6-oxo-2-(2-phényléthyl)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-
30 carboxylate de méthyle de formule brute $C_{17}H_{18}N_4O_4$ (342,36 g).

Le rendement correspondant est de 96%.

Stade B

On procède comme dans l'Exemple 1 au Stade M avec 0,028 g du produit obtenu au stade précédent A, 0,039 g du complexe
35 pyridine- SO_3 et 1 ml de pyridine. On obtient 20 mg du sel de triéthylammonium de trans-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-(2-phényléthyl)-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-

20454PC

43

e] [1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle de formule brute $C_{23}H_{33}N_5O_7S$, ($M = 523,61$ g).

Le rendement correspondant est de 47%.

LC/SM (électrospray négatif), m/z :

5 TR = 11,87 min $[2M^- + Na - 2H]^- = 865^-$ et $[M]^- = 421^-$

Exemple 4

Sel de triéthylammonium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-8-(méthoxycarbonyl)-6-oxo-5-(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-1-acétate d'éthyle.

10 Stade A

Dans un ballon, on dissout 0,2 g du produit obtenu au Stade K de l'Exemple 1 dans 2 ml d'acétonitrile. On ajoute 0,150 μ l de bromoacétate d'éthyle et 240 μ l de DIEA. On chauffe à 50°C pendant 24 heures puis on extrait le milieu réactionnel à 15 l'acétate d'éthyle, on lave la phase organique avec une solution aqueuse d'acide tartrique à 10% puis avec une solution aqueuse de NaCl. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium, on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 266 mg du produit brut qui sont 20 purifiés par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène/acétone/triéthylamine, 95/0,5/0,1%. On obtient 37 mg de l'isomère A, trans-4,5,6,8-tétrahydro-8-(méthoxycarbonyl)-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-1-acétate d'éthyle, de 25 formule brute $C_{20}H_{22}N_4O_6$ ($M = 414,42$ g).

Le rendement correspondant est de 11,8%.

On obtient aussi 88 mg de l'isomère B, trans-5,6-dihydro-8-(méthoxycarbonyl)-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-2(8H)-acétate d'éthyle, 30 de formule brute $C_{20}H_{22}N_4O_6$ (412,42 g).

Le rendement correspondant est de 28%.

Stade B

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 0,020 g de l'isomère A obtenu au stade précédent, 0,01 g de palladium sur 35 charbon et 0,5 ml de méthanol. On obtient 24,2 mg du composé trans-4,5,6,8-tétrahydro-5-hydroxy-8-(méthoxycarbonyl)-6-oxo-

20454PC

44

1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-1-acétate d'éthyle, de formule brute $C_{13}H_{16}N_4O_6$ (324,30 g).

Le rendement correspondant est de 83%.

Stade C

- 5 On procède comme au Stade N de l'Exemple 1 avec 0,024 g du produit obtenu au stade précédent, 0,035 g du complexe pyridine-SO₃ et 1 ml de pyridine. On obtient 28,8 mg du composé de sel de triéthylammonium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-8-(méthoxycarbonyl)-6-oxo-5-(sulfooxy)-1H-4,7-
- 10 méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-1-acétate d'éthyle, de formule brute $C_{19}H_{31}N_5O_9S$, (505,55).

Le rendement correspondant est de 77%.

LC/SM (électrospray négatif), m/z :

TR = 6,06 min $[M]^- = 403$.

- 15 RMN du proton :

CDCl₃ à 300 MHz et 60°C (déplacement chimique et multiplicité) :

- 1,28 (t) : $\underline{CH_3}$ -CH₂-O-CO ; 4,20 (q) : CH₃- $\underline{CH_2}$ -O-CO ; 5,06 et 4,96 (AB) : O-CO- $\underline{CH_2}$ -N ; 3,84 (s) : $\underline{CH_3}$ -O-CO ; 5,32 (s) : CH₃-O-
- 20 CO- \underline{CH} -N ; 3,45 (d) et 3,82 (dd) : N- $\underline{CH_2}$ -CH-N ; 5,00 (d) : N-CH₂- \underline{CH} -N ; 7,62 (s) : N= \underline{CH} -C ; 1,28 (t) : $\underline{CH_3}$ -CH₂-N ; 3,15 (q) : CH₃- $\underline{CH_2}$ -N.

Exemple 5

- Sel de triéthylammonium de trans-5,6-dihydro-8-
- 25 (méthoxycarbonyl)-6-oxo-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-2(8H)-acétate d'éthyle.

Stade A

- On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 0,067 g de l'isomère B obtenu au Stade A de l'Exemple 4. 0,038 g de
- 30 palladium sur charbon et 0,4 ml de méthanol. On obtient 62 mg du composé trans-5,6-dihydro-8-(méthoxycarbonyl)-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-2(8H)-acétate d'éthyle, de formule brute $C_{13}H_{16}N_4O_6$ (324,30 g).

Le rendement correspondant est de 90%.

- 35 Stade B

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 0,062 g du produit obtenu au stade précédent, 0,091 g du complexe

pyridine-SO₂ et 2 ml de pyridine. On obtient 79 mg du composé de sel de triéthylammonium de trans-5,6-dihydro-8-(méthoxycarbonyl)-6-oxo-5-(sulfooxy)-4H-4,7-

méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-2(8H)-acétate d'éthyle, de formule brute C₁₉H₃₁N₅O₉S, (M = 505,55 g).

Le rendement correspondant est de 82%.

LC/SM (électrospray négatif), m/z :

TR = 5,64 min M⁻ = 403.

RMN du proton : CDCl₃ (déplacement chimique et multiplicité) :

1,28 (t) : CH₃-CH₂OCO ; 4,22 (q) : CH₃-CH₂-OCO ; 4,90 et 4,80 (AB) : CH₃-CH₂-OCO-CH₂-N ; 3,85 (s) : CH₃O-CO ; 5,26 (s) : CH₃-O-CO-CH-N ; 3,63 (d) et 3,82 (dd) : N-CH₂-CH-N ; 4,99 (dl) : N-CH₂-CH-C= ; 7,53 (s) : C=CH-N.

Exemple 6

Sel de triéthylammonium de 2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-[(phénylamino)carbonyl]-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle

Stade A

Dans un ballon, on dissout 0,3 g du composé obtenu au Stade K de l'Exemple 1 dans 5 ml de CH₂Cl₂. On ajoute 0,109 g de phénylisocyanate. Puis on agite le milieu réactionnel pendant 1 heure. Après évaporation, on obtient un produit brut qui est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène/acétate d'éthyle/triéthylamine, 99/1/0,1%. On 176 mg de l'isomère A de trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-1-[(phénylamino)carbonyl]-5-(phénylméthoxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle, et 63,5 mg de l'isomère B de trans-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-[(phénylamino)carbonyl]-5-(phénylméthoxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle, de formule brute C₂₃H₂₁N₅O₅ (M = 447,45 g).

Les rendements correspondants en isomères A et B sont de 36% et de 14%.

Stade B

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1, avec 0,054 g de l'isomère B obtenu au stade précédent, 0,008 g de palladium

20454PC

46

sur charbon, 5 ml de méthanol, 1 ml de THF. On obtient 44 mg du composé trans-2,5,6,8-tétrahydro-5-hydroxy-6-oxo-2-[(phénylamino)carbonyl]-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle, de formule brute $C_{16}H_{15}N_5O_5$ (357,33 g).

Le rendement correspondant est quantitatif.

Stade C

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 40 mg du produit obtenu au stade précédent, 62 mg du complexe pyridine- SO_3 et 3 ml de pyridine. On obtient 21 mg du composé de sel de triéthylammonium de 2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-[(phénylamino)carbonyl]-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle, de formule brute $C_{22}H_{31}N_6O_8S$ (M = 532,59 g).

Le rendement correspondant est de 35%.

LC/SM (électrospray négatif), m/z : $MH^- = 436$.

RMN du proton dans DMSO- d_6 à 300 MHz, déplacement chimique et multiplicité :

3,80 : $\underline{CH_3}$ -O-CO ; 5,17 (s) : CH_3 -O-CO- \underline{CH} -N ; 3,48 (d) et 3,59 (dd) : N- $\underline{CH_2}$ -CH-N ; 4,91 (d) : N- $\underline{CH_2}$ - \underline{CH} -C= ; 8,41 (s) : C= \underline{CH} -N ; 7,71 (d), 7,36 (t), 7,14 (t) pour H aromatiques ; 10,40 (s) : NH.

Exemple 7

Sel de triéthylammonium de 5,6-dihydro-6-oxo-N²-phényl-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-2,8(8H)-dicarboxamide

Stade A

Dans un ballon, on dissout 0,445 g du produit de l'isomère B obtenu au Stade A de l'Exemple 8 dans 10 ml de dioxanne. Puis on ajoute 10 ml d'eau, puis 0,995 ml de soude normale. On ajoute au milieu réactionnel une solution aqueuse de NaH_2PO_4 . On extrait deux fois avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient 460 mg du composé trans-acide 2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-[(phénylamino)carbonyl]-5-(phénylméthoxy)-4H-4,7-

méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylique, de
formule brute $C_{22}H_{19}N_5O_5$ ($M = 433,43$ g).

Le rendement est quantitatif.

Stade B

5 Dans un ballon placé sous atmosphère d'azote, on dissout
0,16 g du produit obtenu au stade précédent dans 5 ml de DMF.
On ajoute successivement 0,239 g de BOP, 0,073 g de HOBt 0,039
g de NH_4Cl et 0,139 ml de DIEA. Après 2H30 d'agitation, on
ajoute de l'acétate d'éthyle et on lave la phase organique
10 avec de l'eau. La phase organique est ensuite lavée
successivement avec une solution d'acide tartrique à 10%, une
solution de $NaHCO_3$, une solution tampon de pH 7, et une
solution aqueuse de $NaCl$. La phase organique est séchée sur
sulfate de magnésium puis filtrée et le solvant est évaporé
15 sous pression réduite. On obtient un produit 160 mg de produit
brut qui est repris dans de l'éther pour donner 100 mg du
composé trans-5,6-dihydro-6-oxo-N²-phényl-5-(phénylméthoxy)-
4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-2,8(8H)-
dicarboxamide, de formule brute $C_{22}H_{20}N_6O_4$ ($M = 432,44$ g).

20 Le rendement correspondant est de 64%.

Stade C

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 0,09 g du
produit obtenu au stade précédent B. 0,018 g de palladium sur
charbon, 2 ml de THF, 2 ml de méthanol et 1 ml d'acétate
25 d'éthyle. On obtient 74 mg du composé trans-5,6-dihydro-6-oxo-
N²-phényl-5-(phénylméthoxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-
e][1,3]diazépine-2,8(8H)-dicarboxamide, de formule brute
 $C_{15}H_{14}N_6O_4$ ($M = 342,32$ g).

Le rendement est quantitatif.

Stade D

30 On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 0,079 g du
produit obtenu au stade précédent. 0,110 g du complexe
pyridine- SO_3 et 2 ml de pyridine. On obtient 26 mg du composé
de sel de triéthylammonium de 5,6-dihydro-6-oxo-N²-phényl-5-
35 (sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-2,8(8H)-
dicarboxamide, de formule brute $C_{20}H_{19}N_7O_7S$ ($M = 501,48$ g).

Le rendement correspondant est de 25%.

20454PC

48

LC/SM (électrospray négatif), m/z : $M^- = 421$.

Exemple 8

Sel de triéthylammonium de trans-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-(phénylsulfonyl)-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle

Stade A

Dans un ballon placé sous atmosphère d'argon, on dissout 0,30 g du produit obtenu au Stade K de l'Exemple 1 dans 5 ml de dichlorométhane. On ajoute 0,19 ml de TEA, 0,242 g de chlorure de phénylsulfonyle. Au bout d'une heure, le milieu réactionnel est lavé avec une solution aqueuse de NaH_2PO_4 et la phase organique est séparée puis séchée sur sulfate de magnésium et filtrée. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner 850 mg de produit brut. Le produit est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcoEt}/\text{TEA}$ 95/5/0,1. On obtient 128 mg du composé trans-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-(phénylsulfonyl)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle, de formule brute $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ ($M = 468,49$ g).

Le rendement correspondant est de 29%.

Stade B

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 0,125 g du produit obtenu au stade précédent, 0,156 g de palladium sur charbon, 3 ml de THF et 3 ml de méthanol. On obtient 98 mg du composé trans-2,5,6,8-tétrahydro-5-hydroxy-6-oxo-2-(phénylsulfonyl)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle, de formule brute $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ ($M = 378,37$ g).

Le rendement correspondant est quantitatif.

Stade C

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 0,079 g du produit obtenu au stade précédent, 0,10 g du complexe pyridine- SO_3 et 3 ml de pyridine. On obtient 3,6 mg du composé de sel de triéthylammonium de trans-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-(phénylsulfonyl)-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-

e] [1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle, de formule brute $C_{20}H_{19}N_5O_9S_2$ ($M = 547,53$ g).

Le rendement correspondant est de 3,5%.

LC/SM (électrospray négatif), m/z : $M^- = 457$.

5 **Exemple 9**

Sel de di-(triéthylammonium) de l'acide trans-5,6-dihydro-8-(méthoxycarbonyl)-6-oxo-5-sulfooxy-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e] [1,3]diazépine-2(8H)-acétique

Stade A

10 Dans un ballon, on dissout 2,0 g du produit obtenu au Stade K de l'Exemple 1 dans 20 ml d'acétonitrile sec. On ajoute 3,1 ml de DIEA puis 1,9 ml de bromoacétate d'allyle. On agite une nuit à 50°C puis on ajoute de l'acétate d'éthyle. On lave le milieu réactionnel avec une solution d'acide tartrique à 10%
15 puis avec une solution aqueuse de NaCl. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange heptane/acétate d'éthyle/triéthylamine, 1/1/0,1%. On
20 obtient 1,48 g du composé trans-5,6-dihydro-8-(méthoxycarbonyl)-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e] [1,3]diazépine-2(8H)-acétate de 2-propényle, de formule brute $C_{21}H_{22}N_4O_6$ ($M = 426,43$ g).

Le rendement correspondant est de 57%.

25 Stade B

Dans un ballon, on dissout 0,084 g du produit obtenu au stade précédent dans 1 ml de dichlorométhane. On ajoute 2 mg de $Pd(PPh_3)_4$ et 0,043 g de $Ph SiH_3$. Au bout d'une heure d'agitation, on agite à nouveau 3,5 mg de $Pd(PPh_3)_4$ dans 1 ml
30 de chlorure de méthylène. Le mélange réactionnel est ensuite évaporé puis repris dans un mélange THF/eau. On ajoute de l'acétate d'éthyle et du NaH_2PO_4 , puis on extrait la phase organique ; celle-ci est lavée avec de l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et le solvant est évaporé sous
35 pression réduite. On obtient 90,8 mg du composé trans-acide 5,6-dihydro-8-(méthoxycarbonyl)-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e] [1,3]diazépine-2(8H)-acétique, de

20454PC

50

formule brute $C_{18}H_{18}N_4O_6$ ($M = 386,37$ g). Le produit brut est utilisé tel quel au stade suivant.

Stade C

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 0,090 g du produit brut obtenu au stade précédent, 0,036 g de palladium sur charbon et 3 ml d'éthanol. On obtient 77 mg du composé trans-acide 5,6-dihydro-5-hydroxy-8-(méthoxycarbonyl)-6-oxo-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-2(8H)-acétique, de formule brute $C_{11}H_{12}N_4O_6$ ($M = 296,24$ g).

10 Le rendement est quantitatif.

Stade D

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 0,070 g du produit obtenu au stade précédent, 0,113 g du complexe pyridine- SO_3 et 1 ml de pyridine. Le produit brut est purifié sur résine XAD4 en éluant par un gradient eau/acétone 100/0, 95/5, 50/50. On obtient 14 mg du composé de sel de di-(pyridinium) de l'acide trans-5,6-dihydro-8-(méthoxycarbonyl)-6-oxo-5-sulfooxy-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-2(8H)-acétique, de formule brute $C_{17}H_{27}N_5O_9S$, $C_6H_{16}N$ ($M = 477,50$ g).

20 Le rendement correspondant est de 13%.

LC/SM (électrospray négatif), m/z : TR = 3,12 min $M^- = 375$.

Exemple 10

Sel de pyridinium de trans-1-(aminocarbonyl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle

25

Stade A

Dans un ballon placé sous atmosphère d'argon à 0°C, on dissout 0,188 g du produit obtenu au Stade K de l'Exemple 1 dans 30 ml de dichlorométhane. On ajoute 70 μ l de diphosgène puis au bout d'une 1H15 on ajoute 0,49 ml d'une solution aqueuse concentrée d'ammoniaque. Après une heure, on ajoute au milieu réactionnel du chlorure de méthylène et on lave la phase organique avec une solution aqueuse de NaH_2PO_4 puis avec une solution aqueuse de NaCl. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec un

35

20454PC

51

mélange chlorure de méthylène/acétate d'éthyle/triéthylamine, 8/2/0,1%. Puis en éluant ensuite avec un mélange dichlorométhane/acétate d'éthyle/triéthylamine, 7/3/0,1%. Après évaporation des fractions, on obtient 32 mg de l'isomère A de composé trans-1-(aminocarbonyl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle, avec un rendement de 15% et 79 mg de l'isomère B du composé trans-2-(aminocarbonyl)-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle avec un rendement de 37%. Les formules brutes des isomères sont $C_{17}H_{17}N_5O_5$ ($M = 371,36$ g).

Stade B

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 30 mg de l'isomère A obtenu au stade précédent, 9 mg de palladium sur charbon, 2 ml de méthanol et 0,5 ml d'eau. On obtient 22 mg du composé trans-1-(aminocarbonyl)-4,5,6,8-tétrahydro-5-hydroxy-6-oxo-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle, de formule brute $C_{10}H_{11}N_5O_5$ ($M = 281,23$ g).

Le rendement est quantitatif.

Stade C

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 0,022 g du produit obtenu au stade précédent, 0,037 g du complexe pyridine- SO_3 et 2 ml de pyridine. Le produit brut est purifié sur résine XAD4 avec un gradient eau/acétone. On obtient 13 mg du composé de sel de pyridinium de trans-1-(aminocarbonyl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle, de formule brute $C_{15}H_{16}N_6O_8S$, ($M = 440,39$ g).

Le rendement est de 64%.

LC/SM (électrospray négatif) : $TR = 4,20$ min $MH^- = 360$.

Exemple 11

Sel de pyridinium de trans-2-(aminocarbonyl)-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle

Stade A

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 0,079 g de l'isomère B obtenu au Stade A de l'Exemple 10, 0,010 g de palladium sur charbon, 4 ml de méthanol et 0,5 ml d'eau. On obtient 54 mg de composé trans-2-(aminocarbonyl)-2,5,6,8-tétrahydro-5-hydroxy-6-oxo-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle, de formule brute $C_{10}H_{11}N_5O_5$ (M = 281,23 g).

Le rendement correspondant est de 98%.

10

Stade B

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 0,059 g du produit obtenu au stade précédent, 0,1 g du complexe pyridine- SO_3 , et 3 ml de pyridine. Le produit brut est purifié sur résine XAD4 avec un gradient eau/acétone. On obtient 40 mg du composé de sel de pyridinium de trans-2-(aminocarbonyl)-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle, de formule brute $C_{16}H_{15}N_6O_8S$, (M = 440,39 g).

Le rendement correspondant est de 45%.

20

LC/SM (électrospray négatif) : TR = 3,63 min MH^- = 360.

Exemple 12

Sel de sodium de 2-(4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-1-yl)éthyl]-carbamate de 1,1-diméthyléthyle

25

Stade A

Dans un ballon placé sous atmosphère inerte, on dissout 50 g de BOC-NH-NH₂ dans 250 ml de DMF anhydre. On refroidit à -10°C, puis on ajoute par petites fractions 16,5 g d'hydrure de sodium à 50% dans l'huile.

30

On ajoute ensuite du bromure de propylène et on laisse sous agitation pendant une nuit à température ambiante. Puis, on ajoute lentement de l'eau et une solution à 1M d'hydrogénophosphate de sodium, puis 200 ml d'un mélange AcOEt/heptane 2/1 puis on extrait et on sèche la phase organique sur du sulfate de magnésium.

35

On filtre et on évapore ensuite le solvant sous pression réduite. On purifie le produit brut obtenu sur silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/AcOEt 95/5.

On recueille ainsi 24 g de 2-(2-propényl)-
5 hydrazinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle pur.

Le rendement correspondant est de 76%.

Stade B

On dissout 24 g du produit obtenu au stade A dans 80 ml d'AcOEt.

10 On refroidit à 0°C, puis on ajoute 332 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 5,5 N dans l'AcOEt. On agite pendant 1 heure 30 à température ambiante, puis on filtre et on lave à l'éther.

On obtient ainsi 15 g de (2-propényl)-hydrazine de formule
15 brute $C_3H_8N_2 \cdot 2HCl$ sous la forme de cristaux blancs.

Le rendement correspondant est de 84%.

Stade C

On dissout 11 g du produit de formule brute $C_{14}H_{21}N_3O_4$ obtenu au stade A2 de l'Exemple 1 dans 130 ml d'éthanol.

20 On ajoute 6,51 g du produit obtenu au stade B et 11,33 g de carbonate de potassium.

On agite la suspension pendant 45 minutes, puis on évapore l'éthanol sous pression réduite. On solubilise le résidu dans l'AcOEt, puis on lave la phase organique à l'eau, on la sèche
25 ensuite sur du sulfate de magnésium, on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient ainsi 10,8 g de 3,5-dioxo-4-[[2-(2-propényl)hydrazino]méthylène]-1-pipéridinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle de formule brute $C_{14}H_{21}N_3O_3$ (M = 295,34 g).

30 Le rendement correspondant est de 80%.

Stade D

On dissout 10,8 g du produit obtenu au stade C dans 120 ml de toluène.

On ajoute 1 g d'acide p-toluène sulfonique monohydraté et
35 on chauffe à reflux pendant une heure.

On laisse refroidir, on verse dans de l'AcOEt, on lave la phase organique à l'eau et on la sèche sur du sulfate de magnésium. On évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient ainsi 8,5 g de produit brut que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange heptane/AcOEt 2/1.

On recueille ainsi 7,5 g de 4,7-dihydro-4-oxo-1-(2-propényl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-6(5H)-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle de formule brute $C_{14}H_{19}N_3O_3$ ($M = 277,33$ g).

Le rendement correspondant est de 74%.

Stade E

Dans un ballon, on introduit 7,5 g du produit obtenu au stade D. On ajoute ensuite 4,74 g de O-benzylhydroxylamine puis 150 ml de pyridine. On agite pendant 1 heure à 20°C. On évapore ensuite le solvant sous pression réduite puis on dilue avec du dichlorométhane, on lave avec une solution aqueuse d'acide tartrique à 10%, puis à l'eau déminéralisée. On sèche ensuite la phase organique sur du sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. Le produit brut obtenu est ensuite chromatographié sur silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/AcOEt 95/5 pour donner 9,72 g de 4,7-dihydro-4-[(phénylméthoxy)iminol]-1-(2-propényl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-6(5H)-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle de formule brute $C_{21}H_{26}N_4O_3$ ($M = 382,47$ g).

Le rendement correspondant est de 90%.

Stade F

On introduit 9,2 g du produit obtenu au stade E dans 750 ml de méthanol. On refroidit vers 0-5°C, puis on ajoute 24,2 g de $NaBH_3CN$ et 36,51 ml d'éthérate de trifluorure de bore. On agite pendant 30 minutes en maintenant à 0-5°C, puis on laisse la température revenir à 20°C et on agite à cette température pendant 30 minutes. On verse ensuite le milieu réactionnel dans de l'eau saturée en hydrogénocarbonate de sodium. On agite pendant 45 minutes, puis on décante, on lave la phase organique à l'eau déminéralisée et on la sèche sur du sulfate de sodium. On évapore ensuite le solvant sous pression réduite pour obtenir le produit brut que l'on purifie par

20454PC

55

chromatographie sur silice en éluant avec du dichlorométhane contenant 2% d'acétone.

On obtient ainsi 5,3 g de 4,7-dihydro-4-[(phénylméthoxy)amino]-1-(2-propényl)-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-6(5H)-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle de formule brute $C_{21}H_{28}N_4O_3$ ($M = 384,48$ g).

Le rendement correspondant est de 60%.

Stade G

On procède comme indiqué au stade I de l'Exemple 1 avec 5,25 g du produit obtenu au stade F et une solution de chlorure d'hydrogène 5,5 N. Sur le produit obtenu, on procède comme indiqué au stade J de l'exemple 1.

On obtient ainsi 3,95 g de N-(phénylméthoxy)-1-(2-propényl)-4,5,6,7-tétrahydro-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-4-amine de formule brute $C_{16}H_{20}N_4O$ ($M = 284,36$ g).

Le rendement correspondant est de 90%.

Stade H

On procède comme indiqué au stade K de l'Exemple 1 avec 3,8 g du produit obtenu au stade G, 4,2 ml de TEA et 0,8 ml de diphosgène.

On obtient ainsi 2,5 g de 5-(phénylméthoxy)-1-(2-propényl)-4,5,7,8-tétrahydro-4,7-méthano-pyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-6(1H)-one de formule brute $C_{17}H_{18}N_4O_2$ ($M = 310,36$ g).

Le rendement correspondant est de 68%.

Stade I

6 g (19,33 mmoles) du produit obtenu au stade H précédent sont mis en solution dans 180 ml de THF, 180 ml de tert-butanol et 60 ml d'eau. On introduit 3,92 g (29 mmoles) de N-oxyde de N-méthyle-morpholine puis 2,98 ml (0,579 mmole) de tétraoxyde d'osmium. On agite 54 heures à température ambiante. Après évaporation du THF, le milieu est repris avec une solution aqueuse 1M de NaH_2PO_4 . On extrait avec un mélange acétate d'éthyle/heptane à 20% puis au dichlorométhane/chlorure de méthylène et THF. Après séchage de la phase organique sur $MgSO_4$ puis évaporation des solvants sous pression réduite, on obtient 6,16 g de 1-(2,3-dihydroxypropyl)-1,4,5,8-tétrahydro-5-(phénylméthoxy)-6H-4,7-

20454PC

56

méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-6-one, de formule brute $C_{17}H_{20}N_4O_4$ ($M = 344,37$ g).

Le rendement correspondant obtenu est de 93%.

Stade J

5 6,13 g (17,8 mmoles) du produit obtenu au stade précédent I est dissous dans 140 ml de THF. Puis on ajoute 45 ml de méthanol suivi de 45 ml d'eau. La solution obtenue est refroidie à 0°C. Puis on ajoute 6,08 g de métapériodate de sodium. On agite pendant 2 heures en laissant remonter la
10 température à 20°C. Au bout de 2 heures, on rajoute 1,52 g de métapériodate de sodium et on agite à nouveau pendant 40 minutes. Une fois la réaction terminée, on ajoute 260 ml d'une solution aqueuse de NaH_2PO_4 1M, puis on sature la solution avec du NaCl solide et on extrait au THF et avec un mélange acétate
15 d'éthyle/heptane à 30%. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaH_2PO_4 saturée puis séchée sur $MgSO_4$. Après évaporation du solvant sous pression réduite on obtient 9,98 g de 4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-1-acétaldéhyde, de formule
20 brute $C_{16}H_{16}N_4O_4$ ($M = 342,39$ g).

Le rendement obtenu est quantitatif.

Stade K

On dissout 5,6 g du produit obtenu au stade précédent J dans 100 ml d'éthanol puis on ajoute à 0°C 2,71 g de $NaBH_4$ par
25 portions. On agite 2 heures à 0°C puis on évapore l'éthanol, on rajoute de la glace, du chlorure de méthylène et petit à petit une solution aqueuse 1M de NaH_2PO_4 . Le dégagement gazeux est important. Puis on extrait la phase aqueuse avec du chlorure de méthylène et on procède à un lavage de la phase
30 organique avec une solution de thiosulfate pour éliminer les résidus de $NaIO_4$. Après séchage de la phase organique sur $MgSO_4$, on évapore les solvants sous pression réduite.

On obtient un résidu solide qui est cristallisé dans un mélange d'éther éthylique et d'isopropanol. Après filtration,
35 on obtient 3,45 g de 1,4,5,8-tétrahydro-1-(2-hydroxyéthyl)-5-(phénylméthoxy)-6H-4,7-méthano-pyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-6-one, de formule brute $C_{16}H_{18}N_4O_3$ ($M = 314,35$ g).

Le rendement correspondant est de 62%.

Stade L

On dissout 1,35 g (4,29 mmoles) du produit obtenu au stade précédent K dans 50 ml de THF. Puis on ajoute à température ambiante, 0,69 ml de pyridine, suivi de 1,46 g de triphénylphosphine. On ajoute 1,42 g d'iode par portions puis après 2 heures, on rajoute 200 mg d'iode, 220 mg de triphénylphosphine et 0,13 ml de pyridine. On verse dans le milieu par une solution de NaH_2PO_4 puis on extrait par un mélange acétate d'éthyle/heptane et on lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de NaCl. Après évaporation des solvants sous pression réduite de la phase organique, on obtient 1,6 g de produit brut qui est purifié par chromatographie liquide en éluant avec un mélange dichlorométhane/acétonitrile à 10%. On obtient 1,60 g du produit 1,4,5,8-tétrahydro-1-(2-iodoéthyl)-5-(phénylméthoxy)-6H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-6-one, de formule brute $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{IN}_4\text{O}_2$ ($M = 424,24$ g).

Le rendement obtenu est de 88%.

20 Stade M

On dissout 408 mg du produit obtenu au stade précédent L dans 4 ml de DMF. On agite la solution à température ambiante en présence de 128 mg d'azoture de sodium. On agite pendant 5 heures puis on traite la solution par une solution aqueuse de NaH_2PO_4 et on extrait par un mélange acétate d'éthyle/heptane 1/1. On lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de NaCl puis on évapore les solvants sous pression réduite. On obtient 328 mg du composé 1-(2-azidoéthyl)-1,4,5,8-tétrahydro-5-(phénylméthoxy)-6H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-6-one de formule brute $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_7\text{O}_2$ ($M = 339,36$ g).

Le rendement correspondant est quantitatif.

Stade N

On dissout 323 mg du produit obtenu au stade précédent dans 10 ml de THF anhydre. On refroidit la solution à 0°C puis on ajoute 300 mg de triphénylphosphine par portions. On agite le milieu réactionnel à température ambiante pendant 16 heures.

Une fois la réaction terminée, on ajoute 345 μ l d'eau déminéralisée et on agite pendant plusieurs heures. Après traitement, on obtient le composé 1-(2-aminoéthyl)-1,4,5,8-tétrahydro-5-(phénylméthoxy)-6H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-

5 e] [1,3]diazépin-6-one de formule brute $C_{16}H_{19}N_5O_2$ (M = 313,36 g).

Stade O

On dissout le composé obtenu au stade précédent dans 5 ml de THF anhydre. On ajoute 280 μ l de triéthylamine puis 182 mg de Boc anhydride en solution dans 0,5 ml de THF. On agite la
10 réaction pendant 2 heures puis on lave le milieu réactionnel par NaH_2PO_4 , on l'extraît avec un mélange d'acétate d'éthyle contenant 20% d'heptane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu huileux obtenu est repris dans
15 l'éther et trituré avec du pentane. Après filtration du $P\phi_3O$ précipité, le filtrat est évaporé puis purifié par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange toluène alcool isopropylique à 18 à 15%. On obtient après évaporation
20 362 mg du composé [2-[4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e] [1,3]diazépin-1-yl]éthyl]-carbamate de 1,1-diméthyléthyle de formule brute $C_{21}H_{27}N_5O_4$ (M = 413,48 g).

Le rendement correspondant est de 81%.

Stade P

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 339 mg du produit obtenu au stade précédent, 750 mg de palladium sur
25 charbon dans 17 ml de mélange éthanol/acide acétique (1 goutte d'acide acétique pour 1 ml d'éthanol). On obtient 281 mg de composé [2-(4,5,6,8-tétrahydro-5-hydroxy-6-oxo-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e] [1,3]diazépin-1-yl]éthyl]-carbamate de
30 1,1-diméthyléthyle de formule brute $C_{14}H_{28}N_5O_4$ (M = 323,35 g).

Le rendement obtenu est quantitatif.

Stade Q

On procède comme au stade M de l'exemple 1 avec le produit
35 brut obtenu au stade précédent, 400 mg du complexe pyridine- SO_3 et 6 ml de pyridine. On obtient les sels de pyridinium du produit attendu.

Stade R

On reprend le sel de pyridinium obtenu au stade précédent dans une solution aqueuse contenant 10% de THF. On passe la solution sur 90 g de résine Dowex préalablement activée avec de la soude. Les fractions sont ensuite lyophilisées et on obtient 60 mg de produit brut qui est purifié dans de l'acétone. Après évaporation, le résidu est redissous dans 1 ml d'eau déminéralisée puis fixé. On obtient 255 mg de composé de sel de sodium de 2-(4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-1-yl)éthyl]-carbamate de 1,1-diméthyléthyle de formule brute $C_{14}H_{20}N_5O_7S Na$ (M = 425,20 g).

Le rendement obtenu est de 73%.

RMN du proton, DMSO- d_6 , 300 MHz (déplacement chimique et multiplicité) :

1,38 (s) : $O-C-(CH_3)_3$; 3,07 (d) et 3,49 (dd) : $N-CH_2-CH$; 4,67 (d) : $N-CH_2-CH$; 3,94 (m) : $N-CH_2-CH_2-NH$; 3,20 (m) : $N-CH_2-CH_2-NH$; 6,95 (tl) : $N-CH_2-CH_2-NH$; 4,26 et 4,33 : $N-CH_2-C=$; 7,39 (s) : $N=CH$.

LC/SM (électrospray négatif), m/z : $M^- = 402,1$, $(2M + Na^+)^- = 827,2$.

Exemple 13

Sel de sodium de 1-(2-aminoéthyl)-1,4,5,8-tétrahydro-5-(sulfooxy)-6H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-6-one

Stade A

On dissout 140 mg du produit obtenu au Stade R de l'Exemple 12 dans 2 ml d'acide trifluoroacétique. La solution d'acide trifluoroacétique est préalablement refroidie à 0°C. On agite pendant 10 minutes à 0°C puis on évapore l'acide trifluoroacétique. Le résidu est traité plus d'une fois par ajout de toluène et celui-ci est évaporé afin d'éliminer l'acide trifluoroacétique résiduel. Le résidu est lavé par un mélange H_2O/THF à 10% puis séché sous vide. On obtient 90 mg du composé de sel de sodium de 1-(2-aminoéthyl)-1,4,5,8-tétrahydro-5-(sulfooxy)-6H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-6-one de formule brute $C_9H_{12}N_5O_5S Na$ (M = 325,28 g).

20454PC

60

RMN du proton, DMSO-d₆, 300 MHz, déplacement chimique et multiplicité.

3,09 (d) et 3,52 (dd) : N-CH₂-CH ; 4,72 (d) : N-CH₂-CH ;
4,38 (sl) : N-CH₂-C= ; 3,22 (tl), 4,13 (m) : N-CH₂-CH₂-NH₂ ;
5 7,86 (sl) : N-CH₂-CH₂-NH₂ ; 7,51 (s) : N=CH.

LC/SM (électrospray négatif), m/z : M⁻ = 302,1 g, (2M⁻ + H⁺)⁻ = 605,0 g et (2M⁻ + Na⁺)⁻ = 627,1 g.

Exemple 14

Sel de sodium de 1-[2-[(aminocarbonyl)oxy]éthyl]-1,4,5,8-
10 tétrahydro-5-(sulfooxy)-6H-4,7-méthanopyrazolo [3,4-
e] [1,3]diazépin-6-one

Stade A

On dissout 0,172 g du composé obtenu au Stade K de
l'Exemple 12 dans du dichlorométhane. On ajoute à 0°C 122 mg
15 de DMAP et 202 mg de p-NO₂ PhO-COCl. On agite une heure à 0°C
sous atmosphère d'argon puis on évapore à sec et on solubilise
le résidu dans du DMF. On fait ensuite barboter 20 secondes du
NH₃ gazeux et on agite pendant 5 minutes. La suspension obtenue
de couleur jaune est versée dans de l'acétate d'éthyle et
20 lavée plusieurs fois avec une solution aqueuse de NaHCO₃ à 10%.
La phase organique est évaporée et le résidu est réextrait par
du THF. Après évaporation du THF, le résidu est repris dans
l'acétate d'éthyle et on obtient 80 mg de cristaux blancs du
composé 1-[2-[(aminocarbonyl)oxy]éthyl]-1,4,5,8-tétrahydro-5-
25 (phénylméthoxy)-6H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e] [1,3] diazépin-6-
one de formule brute C₁₇H₁₉N₃O₄ (M = 357,37 g).

Le rendement correspondant est de 81%.

Stade B

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 0,070 g du
30 produit obtenu au stade précédent et 1,5 ml d'acide acétique.
On obtient 52 mg du produit 1-[2-[(aminocarbonyl)oxy]éthyl]-
1,4,5,8-tétrahydro-5-hydroxy-6H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-
e] [1,3]diazépin-6-one de formule brute C₁₀H₁₃N₅O₄ (M = 267,25 g).

Le rendement est quantitatif.

35 Stade C

On procède comme au stade M de l'Exemple 1 avec 0,052 g du
produit obtenu au stade précédent, 0,070 g du complexe

20454PC

61

pyridine-SO₃ et 2 ml de pyridine. On obtient le sel de pyridinium du composé attendu, celui-ci est ensuite traité comme au Stade R de l'Exemple 12 sur résine Dowex et on l'obtient 62 mg sous forme de cristaux jaunes du composé de sel de sodium de 1-[2-[(aminocarbonyl)oxy]éthyl]-1,4,5,8-tétrahydro-5-(sulfooxy)-6H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-6-one de formule brute C₁₀H₁₂N₅O₇S Na (M = 346,30 + 22,99 g).

Le rendement obtenu est de 78%.

10 LC/SM (électrospray négatif), m/z : M⁻ 346,1

RMN du proton, DMSO-d₆, 300 MHz, déplacement chimique et multiplicité :

3,11 (d) et 3,49 (dd) : N-CH₂-CH ; 4,68 (d) : N-CH₂-CH ; 4,12 (m) : N-CH₂-CH₂-O ; 6,54 (sl) : NH₂ et 7,39 (s) : N=CH.

15 **Exemple 15**

Sel de sodium de 4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-1-acétamide

Stade A

On dissout 0,54 g du produit obtenu au Stade J de l'Exemple 12 dans de l'acétonitrile. On ajoute à 0°C une solution de 30 mg de NaH₂PO₄ dans 0,3 ml d'eau. Puis on ajoute une solution 0,189 ml d'une solution de H₂O₂ à 30% et enfin, on ajoute goutte à goutte pendant 30 minutes une solution de 0,22 g de NaO₂Cl dans 2 ml d'eau. On laisse sous agitation à température ambiante pendant 4 heures. On ajoute ensuite une solution aqueuse de NaHCO₃ et on extrait plusieurs fois à l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est traitée par NaHSO₄ aqueux puis extraite par un mélange acétate d'éthyle-THF. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et après évaporation du solvant, on obtient 0,290 mg sous forme de cristaux blancs du composé acide 4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-1-acétique de formule brute C₁₆H₁₆N₄O₄ (M = 328,33 g).

Le rendement correspondant est de 52%.

35 Stade B

On dissout 0,29 g du composé obtenu au stade précédent dans 32 ml de DMF. On ajoute 0,59 g de BOP puis 0,188 g de HOBT. On

20454PC

62

agite 5 minutes puis on ajoute 0,099 g de NH_4Cl puis 0,64 ml de diisopropyléthylamine. On agite deux heures à température ambiante puis on verse le milieu réactionnel dans de l'acide chlorhydrique 0,1 N et on extrait avec du THF. La phase organique est lavée par une solution de NHCO_3 puis la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient un produit brut qui est repris dans le méthanol. On obtient 0,066 g sous forme de cristaux blancs de composé 4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-1-acétamide, de formule brute $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3$ ($M = 327,35$ g).

Le rendement correspondant est de 23%.

Stade C

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 56 mg du produit obtenu au stade précédent, 1 ml d'acide acétique et 20 mg de palladium sur charbon. On obtient 48 mg sous forme de cristaux blancs du composé 4,5,6,8-tétrahydro-5-hydroxy-6-oxo-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-1-acétamide de formule brute $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3$ ($M = 237,22$ g).

Le rendement correspondant est quantitatif.

Stade D

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 0,048 g du composé obtenu au stade précédent, 1,5 ml de pyridine et 0,1 g du complexe pyridine- SO_3 . On obtient 33 mg du sel de pyridine attendu.

Stade E

On procède comme au Stade R de l'Exemple 12 et l'on obtient le sel de sodium du composé attendu de sel de sodium de 4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-1-acétamide de formule brute $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_5\text{O}_6 \text{ Na}$ ($M = 316,27$ g + 23 g).

LC/SM (électrospray négatif) $M^- = 316$.

RMN du proton, $\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz, déplacement chimique et multiplicité :

3,07 (d), 3,49 (dd) : $\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}$; 4,68 (d) : $\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}$; 4,23 et 4,37 : $\text{N}-\underline{\text{CH}_2}-\text{C}=\text{}$; 4,59 et 4,67 : $\underline{\text{CH}_2}-\text{CO}-\text{NH}_2$; 7,36 (s) : $\text{N}=\underline{\text{CH}}$.

Exemple 16

Sel disodique de 1,4,5,8-tétrahydro-5-(sulfooxy)-1-[2-(sulfooxy)éthyl]-6H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-6-one

5 Stade A

On solubilise 0,080 g du produit obtenu au Stade K de l'Exemple 12 dans 1 ml d'éthanol et 0,5 ml de THF. On ajoute 20 mg de palladium sur charbon à 10% et on place le milieu sous hydrogène. Après 4 heures d'agitation à température ambiante, on filtre le catalyseur et on évapore à sec la solution. On obtient 0,059 g d'une résine qui est utilisée telle quelle pour l'étape suivante.

Stade B

On solubilise 0,059 mg de la résine obtenue au stade précédent dans 2 ml de pyridine en présence de 0,250 g de complexe pyridine-SO₃. Après une nuit d'agitation à température ambiante, on évapore à sec la solution et le résidu est filtré sur résine Dowex préalablement préparée à la soude, l'élution s'effectue avec un mélange eau-THF, 90/10. Après évaporation à sec de la fraction, on reprend le résidu dans le méthanol puis dans l'éther. On obtient 0,70 g sous forme de cristaux jaunes du sel disodique de 1,4,5,8-tétrahydro-5-(sulfooxy)-1-[2-(sulfooxy)éthyl]-6H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-6-one de formule brute C₉H₁₀N₄O₉S₂ 2NA (M = 382,33 + 46 g).

25 Le rendement obtenu est de 65%.

RMN du proton, DMSO-d₆, 300 MHz, déplacement chimique et multiplicité :

3,02 (d), 3,47 (dd) : N-CH₂-CH ; 4,67 (d) : N-CH₂-CH ; 3,95 (m), 4,13 (m) : N-CH₂-CH₂-O ; 4,32 et 4,41 : N-CH₂-C= ; 7,32 (s) : N=CH.

LC/SM (électrospray négatif) (M²⁻ + Na)⁻ = 405,0 g. (M²⁻ + H)⁻ = 383,1 g.

Exemple 17

Sel de sodium de 4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-1-carboxamide

Stade A

20454PC

64

On dissout 1,6 g du produit obtenu au stade L de l'exemple 12 dans 16 ml de DMF anhydre. On ajoute 260 mg de cyanure de potassium et on agite à température ambiante pendant 20 heures. On lave le milieu réactionnel à l'eau puis on extrait
5 par un mélange acétate d'éthyle/heptane à 20%. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium puis après évaporation des solvants sous pression réduite, on obtient un résidu brut qui est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec tout d'abord du dichlorométhane puis un mélange
10 dichlorométhane/méthanol à 10%. Après évaporation des fractions contenant le produit attendu, on obtient 1,20 g de 4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-1-propanenitrile, de
formule brute $C_{17}H_{17}N_5O_2$ ($M = 323,36$ g).

15 Le rendement correspondant est de 98%.

Stade B

On dissout 2,15 g du produit obtenu au stade précédent dans 20 ml de DMF anhydre. On refroidit la solution à 0°C puis on ajoute 290 mg de NaH à 50% dans l'huile. On agite pendant 3H30
20 à 0°C. On traite la solution par NaH_2PO_4 et on extrait avec un mélange acétate d'éthyle/heptane à 20%. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient 1,19 g de composé
1,4,5,8-tétrahydro-5-(phénylméthoxy)-6H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-6-one de formule brute
25 $C_{14}H_{14}N_4O_2$ ($M = 270,29$ g).

Le rendement correspondant est de 42%.

Stade C

On prépare une solution refroidie à 0°C de 451 mg du
30 produit obtenu au stade précédent dans 45 ml de chlorure de méthylène anhydre. A cette solution, on ajoute 700 μ l de triéthylamine puis 201 μ l de diphosgène toujours à 0°C. On agite pendant 2,5 heures à 0°C puis on fait barboter de l'ammoniac pendant 20 minutes à 0°C. Le milieu réactionnel est
35 traité par NaH_2PO_4 , puis le milieu est évaporé à sec. Le résidu est trituré dans l'éther isopropylique et le pentane puis est isolé par filtration. Le résidu solide est purifié par

20454PC

65

chromatographie sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène/méthanol, 90/10. On obtient 200 mg du composé 4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-1-carboxamide de formule brute $C_{15}H_{15}N_5O_3$ ($M = 313,32$ g).

Le rendement correspondant est de 38%.

Stade D

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1, avec 190 mg du produit obtenu au stade précédent, 475 mg de palladium sur charbon et 10 ml d'éthanol en présence de 1% d'acide acétique. On obtient 150 mg de composé 4,5,6,8-tétrahydro-5-hydroxy-6-oxo-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-1-carboxamide.

Le rendement correspondant est quantitatif.

Stade E

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 150 mg du produit obtenu au stade précédent, 427 mg du complexe pyridine- SO_3 et 3 ml de pyridine. On obtient 130 mg du sel de pyridinium attendu.

Stade F

On procède comme au Stade R de l'Exemple 12 à partir de 130 mg du sel de pyridinium obtenu au stade précédent en présence de résine Dowex. On obtient 130 mg du composé sel de sodium de 4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-1-carboxamide de formule brute $C_8H_8N_5O_6S,Na$ ($M = 325,24$ g).

LC/SM (électrospray négatif) : m/z :

$MH^- = 302$; $MH^- - CONH_2 = 259$

RMN du proton, $DMSO-d_6$, 300 MHz, déplacement chimique et multiplicité :

3,22 (d), 3,48 (dd), 3,25 (d) et 3,56 (dd) : $N-\underline{CH_2}-CH$; 4,73 (d) et 4,79 (d) : $N-CH_2-\underline{CH}$; 4,22 et 4,36 (AB), 4,45 et 4,54 (AB) : $N-\underline{CH_2}=C$; 7,76(sl), 7,84(sl), 7,90(sl), 7,94(sl) : $=OCN\underline{H_2}$; 7,69(s), 8,16(s) : $N=\underline{CH}-$.

Exemple 18

Sel de sodium de 1,4,5,8-tétrahydro-1-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-5-(sulfooxy)-6H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-6-one

Stade A

On procède comme au Stade C de l'Exemple 12 avec 7,8 g du produit obtenu au Stade A de l'exemple 1, 6,03 g du produit obtenue au Stade A1 de l'exemple 1, 2,93 g de NaHCO₃ et 100 ml d'éthanol. On obtient 8,74 g sous forme de poudre beige du composé 4-[[2-[(4-méthoxyphényl)méthyl]hydrazino]méthylène]-3,5-dioxo-1-pipéridinecarboxylate de 1,1-diméthyle de formule brute C₁₉H₂₅N₃O₅ (M = 375,43 g).

Stade B

10 On procède comme au Stade D de l'Exemple 12 avec 8,74 g du produit obtenu au stade précédent, 800 mg d'acide paratoluène sulfonique et 250 ml de toluène. On obtient 5,30 g du composé 1,4,5,7-tétrahydro-1-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-4-oxo-6H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-6-carboxylate 1,1-diméthyléthyle de
15 formule brute C₁₉H₂₃N₃O₄ (M = 357,41 g).

Le rendement correspondant est de 63%.

Stade C

On procède comme au Stade E de l'Exemple 12 avec 5,3 g du produit obtenu au stade précédent, 1,79 g de chlorhydrate de
20 O-benzylhydroxylamine et 5 ml de pyridine. On obtient 6,26 g de composé 1,4,5,7-tétrahydro-1-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-4-[(2-propényloxy)imino]-6H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-6-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle, de formule brute C₂₂H₂₈N₄O₄ (M = 412,49 g).

25 Le rendement correspondant est quantitatif.

Stade D

On procède comme au Stade F de l'Exemple 12 avec 300 mg du produit obtenu au stade précédent, 735 mg de NaBH₃CN, 920 µl de Et₂OBF₃ et 15 ml de méthanol. On obtient 55 mg du composé
30 1,4,5,7-tétrahydro-1-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-4-[(2-propényloxy)amino]-6H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-6-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle de formule brute C₂₂H₃₀N₄O₄ (M = 414,51 g).

Le rendement est de 58%.

Stade E

35 On procède comme au Stade G de l'Exemple 12 avec 3,28 g du produit obtenu au stade précédent, 10 ml d'acétate d'éthyle, 14,2 ml d'un mélange acétate d'éthyle/ acide chlorhydrique, et

67

11,8 ml de soude 2N. On obtient 2,34 g du composé 4,5,6,7-tétrahydro-1-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-4-[(2-propényloxy)amino]-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine de formule brute $C_{17}H_{22}N_4O_2$ (M = 314,39 g).

5 Le rendement correspondant est de 94%.

Stade F

On procède comme au Stade H de l'Exemple 12 avec 2,29 g du produit obtenu au stade précédent, 800 ml d'acétonitrile, 439 μ l de diphosgène et 2,1 ml de triéthylamine. On obtient
10 1,79 g de composé 1,4,5,8-tétrahydro-1-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-5-(2-propényloxy)-6H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-6-one de formule brute $C_{18}H_{20}N_4O_3$ (M = 340,39 g).

Le rendement correspondant est de 72%.

15 Stade G

Dans un ballon placé sous atmosphère d'argon, on dissout 1,5 g du produit obtenu au stade précédent dans 30 ml de dichlorométhane. Puis on introduit successivement 504 μ l d'acide acétique et 2,6 g de Pd (PPh₃)₄. On agite pendant 45
20 minutes à température ambiante puis on ajoute 30 ml de pyridine anhydre suivi de 2,8 g du complexe pyridine-SO₃. On agite 2 heures à température ambiante. On évapore à sec le milieu réactionnel et on le reprend plusieurs fois avec du toluène pour entraîner la pyridine para-azéotrope. Le résidu est repris
25 dans le chlorure de méthylène, lavé à l'eau, séché sur sulfate de magnésium puis évaporé à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec du chlorure de méthylène pur puis un mélange de chlorure de méthylène/acétone, 98/2, puis en éluant chlorure de méthylène/acétone, 92/8, et
30 enfin en éluant chlorure de méthylène/acétone/triéthylamine, 0,6%. On obtient après évaporation des fractions, 2,22 g du sel de phosphonium attendu.

Stade H

On procède comme au Stade R de l'Exemple 12 avec le sel de
35 phosphonium obtenu au stade précédent et 500 g de résine Dowex. On obtient 1,29 g de sel de sodium de 1,4,5,8-tétrahydro-1-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-5-(sulfooxy)-6H-4,7-

20454PC

68

méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-6-one de formule brute $C_{15}H_{15}N_4O_6S,Na$ ($M = 402,36$ g).

Le rendement correspondant est de 77%.

LC/SM (électrospray négatif) : m/z :

5 $M^- = 379,1$; $(2M+Na)^- = 781,2$

RMN du proton, DMSO- d_6 , 300 MHz, déplacement chimique et multiplicité :

3,09(d), 3,45(dd) : $N-\underline{CH_2}-CH$; 4,67(d) : $N-CH_2-\underline{CH}$; 3,73(s) : $\underline{CH_3}-O-Ph$; 4,19 et 4,29 (AB) : $N-\underline{CH_2}-CN=C$; 5,07 et 5,14 (AB) :
10 $N-\underline{CH_2}-Ph$; 6,88 et 7,13 (AA'BB') les 4 H aromatiques ; 7,39(s) $N=\underline{CH}$.

Exemple 19

Sel de sodium de trans-2-(4-fluorophényl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-
15 e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle.

Stade A

On dissout 48,14 g (0,281 mole) d'alpha-amino-2-thiophèneacétate de méthyle de formule brute $C_7H_9NO_2S$ (préparé à partir de l'acide alpha-aminothiophène acétique commercial
20 selon une technique analogue à celle décrite dans J. Med. Chem., 26, 1267-1277 (1983)) dans 930 ml d'acétonitrile.

On ajoute 38,8 g de carbonate de potassium (0,281 mole) puis 55,5 ml de $BrCH_2CO_2tBu$ (0,337 mole).

On chauffe à 70°C pendant 6 heures et demie, puis on laisse
25 revenir à 20°C et on élimine les insolubles par filtration. On concentre partiellement sous pression réduite, on reprend avec 550 ml d'AcOEt, on lave avec de l'eau, puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur
30 du sulfate de sodium, on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient ainsi 90 g de alpha-[[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]méthyl]amino]-2-thiophèneacétate de méthyle de formule brute $C_{13}H_{19}NO_4S$ ($M = 285,36$ g).

Stade B

35 Dans un ballon placé sous atmosphère d'argon, on introduit 90 g du produit obtenu au stade A, 620 ml de THF anhydre, 61,7 ml de diisopropyléthylamine.

On refroidit vers 0-5°C, puis on ajoute 25,2 ml de chloroformiate de méthyle. On laisse en contact 1 heure 30 à 20°C. On dilue ensuite à l'AcOEt, puis on lave avec une solution aqueuse d'acide tartrique à 10% et à l'eau déminéralisée.

On sèche ensuite la phase organique sur du sulfate de magnésium, on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On recueille 70,9 g de alpha-[[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]méthyl](méthoxycarbonyl)amino]-2-thiophéneacétate de méthyle de formule brute $C_{15}H_{21}NO_6S$ (M = 343,40 g).

Le rendement correspondant aux stades A et B est de 73,4%.

Stade C

Dans un ballon, on introduit 70 g du produit obtenu au stade B puis on refroidit vers 0-5°C et on ajoute 900 ml de mélange acide trifluoroacétique/dichlorométhane 1/1. On laisse en contact à 20°C pendant 1 heure.

On obtient 75 g d'un produit brut qui est purifié de la manière suivante. On introduit les 75 g de produit brut dans 300 ml d'éther, puis on ajoute à 20°C, goutte à goutte, 33 ml de cyclohexylamine (0,29 mole).

Le sel ayant précipité est filtré et lavé 2 fois avec 50 ml d'éther.

Le produit obtenu est redissout dans 200 ml d'eau, puis on ajoute à 20°C, goutte à goutte, 36 ml d'acide chlorhydrique 6N, puis on décante, on extrait la phase aqueuse 2 fois avec 300 ml d'AcOEt.

On réunit les phases aqueuses et on les lave avec de l'eau, puis avec une solution de chlorure de sodium saturé.

On filtre et on sèche la phase organique sur sulfate de magnésium.

On évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient ainsi 59,95 g de alpha-[(carboxyméthyl)(méthoxycarbonyl)amino]-2-thiophéneacétate de méthyle de formule brute $C_{11}H_{13}NO_6S$ (M = 287,29 g).

Le rendement correspondant est quantitatif.

Stade D

Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique, d'un réfrigérant et d'une garde de chlorure de calcium, on introduit 49,76 g de l'acide obtenu au stade C puis 57 ml de SOCl_2 .

5 On chauffe à 70°C et on maintient pendant 4 heures.

On évapore à sec sous pression réduite.

On obtient ainsi 44,5 g de 2,5-dioxo-alpha-(2-thiényle)-3-oxazolidineacétate de méthyle de formule brute $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_5\text{S}$ ($M = 255,25$ g). Le rendement est quantitatif.

10 Stade E

Dans un ballon placé sous atmosphère d'azote, on introduit 44,5 g du produit obtenu au stade D et 500 ml de dichlorométhane.

On ajoute ensuite 92,3 g de chlorure d'aluminium.

15 On garde sous agitation pendant une nuit à 20°C, puis on dilue au dichlorométhane et amène à pH 8-9 par ajout d'une solution d'acide tartrique et d'ammoniaque en refroidissant. On dilue ensuite avec 1 l d'eau et 1 l de dichlorométhane.

On décante, on extrait à plusieurs reprises au 20 dichlorométhane, on rassemble les phases organiques et on les sèche sur sulfate de sodium.

On évapore ensuite le solvant sous pression réduite.

On obtient ainsi 32,5 g de 4-oxo-4,5,6,7-tétrahydro-thiéno[2,3-c]pyridine-7-carboxylate de méthyle de formule brute $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_3\text{S}$ ($M = 211,24$ g).

Le rendement correspondant est de 88%.

Stade F

Dans un ballon, on introduit 30 g du produit obtenu au stade E et 360 ml de THF.

30 On refroidit à 0°C, puis on ajoute 93 g de $(\text{BOC})_2\text{O}$ et on laisse réagir pendant 2 heures 30 à 20°C.

On dilue ensuite à l'AcOEt, lave avec une solution aqueuse d'acide tartrique à 10%, puis à l'eau déminéralisée.

On sèche ensuite la phase organique sur du sulfate de 35 magnésium.

On évapore le solvant sous pression réduite et on purifie ensuite par chromatographie sur silice.

On obtient ainsi 27,91 g de 4,5-dihydro-4-oxo-thiéno[2,3-c]pyridine-6(7H),7-dicarboxylate de 6-(1,1-diméthyléthyle) et de 7-méthyle de formule brute $C_{14}H_{17}NO_5S$ ($M = 311,36$ g).

Le rendement correspondant est de 63%.

5 Stade G

Dans un ballon placé sous atmosphère d'azote et refroidi par un bain de glace, on introduit 50 g du produit obtenu au stade F (67,1 mmoles) et 1500 ml de méthanol. On ajoute ensuite 1,6 g de $NaBH_4$. On agite tout en laissant revenir à 20°C pendant 10 30 minutes. On dilue ensuite avec 225 ml de dichlorométhane, on lave avec une solution aqueuse d'acide tartrique à 10%, puis à l'eau déminéralisée, on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium. On évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 51,4 g de 4,7-dihydro-4-hydroxy-thiéno[2,3-c]pyridine-15 6,7(5H)-dicarboxylate de 6-(1,1-diméthyléthyle) et de 7-méthyle, de formule brute $C_{14}H_{15}NO_5S$ ($M = 313,38$ g).

Stade H

Dans un ballon placé sous atmosphère d'argon, on introduit 59,7 du produit obtenu au stade G et 583 ml de dichlorométhane. 20 On refroidit vers 0-5°C, puis on ajoute successivement 39,3 ml de TEA et 48,7 g de $(CH_3SO_2)_2O$. On laisse revenir la température à 20°C et on garde sous agitation pendant 1h20 à 20°C.

On dilue au dichlorométhane, puis on lave avec une solution 25 aqueuse d'acide tartrique à 10% et à l'eau déminéralisée. On sèche la phase organique sur du sulfate de sodium.

On évapore ensuite le solvant sous pression réduite. On ajoute 68,9 g de benzyl-O-NH₂, puis on laisse en contact à 0-5°C pendant 72 heures.

30 On dilue ensuite au dichlorométhane et on lave avec une solution aqueuse d'acide tartrique à 10% puis à l'eau déminéralisée.

On sèche la phase organique sur du sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite.

35 L'extract sec obtenu est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/AcOEt 98/2.

On obtient 47,0 g de 4,7-dihydro-4-[(phénylméthoxy) amino]-thiéno[2,3-c]pyridine-6,7(5H)-dicarboxylate de 6-(1,1-diméthyléthyle) et de 7-méthyle, de formule chimique $C_{21}H_{26}O_5N_2S$ (M = 418,515 g).

5 Le rendement correspondant est de 60,2%.

Stade I

On dissout 47 g du produit obtenu au stade H dans 79 ml d'AcOEt et on refroidit à 0°C.

10 On ajoute 261 ml d'une solution saturée de HCl gazeux dans l'acétate. On laisse en contact pendant 1 heure à 20°C.

On évapore le solvant sous pression réduite puis on cristallise le produit dans l'éther éthylique.

15 On obtient 44,12 g de chlorhydrate de 4,5,6,7-tétrahydro-4-[(phénylméthoxy) amino]-thiéno[2,3-c]pyridine-7-carboxylate de méthyle, de formule brute $C_{16}H_{20}N_2O_3S_2Cl_2$ (M = 391,318 g).

Stade J

20 On place les 44,1 g du produit obtenu du stade I en suspension dans 1000 ml de dichlorométhane. On ajoute 35 ml d'une solution d'ammoniaque concentrée. On décante, on lave à l'eau déminéralisée et on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium. On évapore ensuite le solvant sous pression réduite.

On obtient 34,6 g de 4,5,6,7-tétrahydro-4-[(phénylméthoxy) amino]-thiéno[2,3-c]pyridine-7-carboxylate de méthyle, de formule brute $C_{16}H_{18}N_2O_3S$ (M = 318,4 g).

25 Le rendement correspondant est de 96,7%.

Stade K

Dans un ballon placé sous atmosphère d'argon et refroidit par un bain de glace, on introduit 34,1 g du produit obtenu du stade J, 8,8 l d'acétonitrile et 30,8 ml de TEA.

30 On agite pendant 2 minutes et on introduit ensuite 6,5 ml de diphosgène.

On agite la solution à 20°C pendant 1 heure.

On dilue à l'AcOEt et on lave avec une solution d'acide tartrique à 10% puis à l'eau.

35 On sèche la phase organique sur du sulfate de magnésium et on évapore le solvant sous pression réduite.

Le produit brut est dissout dans 1000 ml de dichlorométhane avec 1,2 ml de DBU. Après 10 minutes de contact, le mélange réactionnel est lavé par une solution d'acide tartrique à 10% puis à l'eau. Après évaporation du solvant sous pression
5 réduite, on obtient un produit brut qui est purifié par chromatographie pour donner 37,2 g de trans 4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle, de formule brute $C_{17}H_{16}N_2O_4S$ (M = 344,39 g).

10 Le rendement correspondant est de 80%.

Stade L

Dans un ballon placé sous atmosphère d'argon, on dissout 211 mg de produit obtenu au stade précédent dans 2,2 ml d'acide acétique, puis on ajoute lentement 1,7 ml d'eau. Le
15 milieu est refroidi à 3°C puis on ajoute lentement 31,5 µl de brome en solution dans 0,85 ml d'acide acétique. On agite 45 minutes jusqu'à l'apparition d'un important précipité crème. On introduit ensuite la suspension dans 20 ml d'une solution aqueuse à 0,5N de thiosulfate de sodium. On extrait à
20 l'acétate d'éthyle et on lave la phase organique à plusieurs reprises avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur $MgSO_4$, on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 293 mg de
25 produit brut qui sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène/acétate d'éthyle/triéthylamine 95/5/0,5. Après évaporation du solvant, on obtient 222 mg de composé trans-2-bromo-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-4,7-méthano-
30 7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle de formule brute $C_{17}H_{15}BrN_2O_4S$ (M = 423,29 g).

Le rendement correspondant est de 85,6%.

Stade M

Dans un ballon placé sous atmosphère d'argon, on dissout
35 226 mg du produit obtenu au stade précédent dans 11,5 ml de toluène préalablement dégazé par barbotage d'argon. On ajoute ensuite 112 mg d'acide 4-fluorophényl-boronique. Puis 54 mg de

Pd (PPh₃)₄. On ajoute ensuite 2,17 ml d'une solution aqueuse 2N de Na₂CO₃. On porte ensuite la solution au reflux pendant 4h30. On refroidit le milieu réactionnel et on le verse dans l'eau puis on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est
5 lavée avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé sous pression réduite et on obtient 126,1 mg de produit brut qui est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène/acétate d'éthyle/
10 triéthylamine, 96/4/0,1%. On obtient après évaporation du solvant 211 mg de composé trans-2-(4-fluorophényl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle de formule brute C₂₃H₁₉FN₂O₄S (M = 438,48 g).

15 Le rendement correspondant est de 90%.

Stade N

Dans un ballon, on dissout 221,5 mg du produit obtenu au stade précédent dans 26,6 ml d'éthanol. On ajoute 221,5 mg de palladium sur charbon à 10% et on purge le milieu sous vide et
20 on sature en hydrogène. Après 1h45 d'agitation, on filtre le catalyseur puis on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient après évaporation du solvant 163,5 mg sous forme de cristaux de couleur crème du composé trans-2-(4-fluorophényl)-4,5,6,8-tétrahydro-5-hydroxy-6-oxo-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-
25 e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle de formule brute C₁₆H₁₃FN₂O₄S (M = 348,35 g).

Le rendement correspondant est de 93%.

Stade O

Dans un ballon, on dissout 176,4 mg du produit obtenu au
30 stade précédent dans 2 ml de pyridine. On introduit ensuite 241 mg du complexe pyridine-SO₃ et on agite à température ambiante pendant 16h30. La solution jaune obtenue est purifiée par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène/méthanol 90/10. Après évaporation des
35 fractions, on obtient 554,5 mg de composé sel de pyridinium de trans-2-(4-fluorophényl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-

4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle de formule brute $C_{21}H_{18}FN_3O_7N_2$ ($M = 507,51$ g).

Le produit brut est purifié après passage au sel de sodium.

Stade P

5 On procède à l'échange de sel en faisant passer 554,5 mg du sel de pyridinium obtenu au stade précédent sur 58 g de résine Dowex préalablement préparée avec une solution de soude aqueuse 2N. Le produit déposé sur la colonne de résine Dowex est élué par de l'eau contenant 10% de THF. Après avoir
10 assemblée les fractions et évaporé le solvant sous pression réduite, on effectue une lyophilisation et on obtient 332,8 mg qui est purifié par empilage dans le méthanol puis dans l'éther éthylique. On obtient finalement 175,2 mg de composé
15 sel de sodium de trans-2-(4-fluorophényl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle de formule brute $C_{16}H_{12}FO_7N_2S_2,Na$ ($M = 450,40$ g).

Le rendement correspondant est de 79%.

20 Spectre RMN, D_2O à 300 MHz, déplacement chimique et multiplicité :

3,89 (s) : $\underline{CH_3}$ -O-CO ; 5,49 (s) : CH_3 -O-CO- \underline{CHN} ; 3,52 (t) et 3,79 (dl) : N- $\underline{CH_2}$ -CH-N ; 4,89 (sl) : N- CH_2 - \underline{CH} -N ; 7,11 et 7,51 : H aromatiques ; 7,23 (s) : $\underline{CH=C=S}$.

LC/SM (électrospray négatif), m/z : $M^- = 427$ et $(2M+Na)^- = 877$.

25 Exemple 20

Sel de sodium de trans- 4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-(3-pyridinyl)-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide

Stade A

30 On procède comme au stade A de l'Exemple 7 avec 2,5 g du produit obtenu au Stade L de l'Exemple 19, 11,2 ml de dioxanne, 11,2 ml d'eau, 5,95 ml de soude aqueuse 1N. On obtient 1,82 g de composé trans-acide 2-bromo-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-
35 e][1,3]diazépine-8-carboxylique de formule brute $C_{16}H_{13}BrO_4N_2S$ ($M = 409,27$ g).

Le rendement correspondant est de 75,7%.

Stade B

On procède comme au Stade B de l'Exemple 7 avec 1,82 g de produit obtenu au stade précédent, 21 ml de DMF, 2,95 g de BOP, 0,9 g de HOBT, 476,5 mg de NH_4Cl , 3,1 ml de DIPEA. On obtient 870 mg du composé trans-2-bromo-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide de formule brute $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$ ($M = 408,28$ g).

Le rendement correspondant est de 48%.

10 Stade C

Dans un ballon placé sous atmosphère d'argon, on dissout 305,5 mg de produit obtenu au stade précédent dans 24 ml de 1,4-dioxanne, puis on ajoute à la solution 413 mg de 3-tri-N-butylstanylpyridine et 86,4 mg de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. On chauffe la solution à 100°C pendant 6 heures puis on rajoute à nouveau 86,4 mg de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. On agite à nouveau à 100°C pendant 17 heures, le solvant est évaporé sous pression réduite. L'extrait sec est repris dans 50 ml d'acétate d'éthyle auxquels on rajoute 50 ml d'une solution aqueuse de KF. La phase aqueuse est à nouveau extraite à l'acétate d'éthyle et lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient 590 mg de produit brut qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène/méthanol/triéthylamine, 95/5/0,1%. On obtient 92,4 mg de composé trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-(3-pyridinyl)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide de formule brute $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_4\text{S}$ ($M = 406,47$ g).

Le rendement correspondant est de 30%.

Stade D

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 55 mg de produit obtenu au stade précédent, 15 ml d'éthanol et 55 mg de palladium sur charbon en présence d'hydrogène. On obtient 26 mg de composé trans-4,5,6,8-tétrahydro-5-hydroxy-6-oxo-2-

(3-pyridinyl)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide de formule brute $C_{14}H_{12}O_3N_4S$ ($M = 316,34$ g).

Le rendement correspondant est de 62%.

Stade E

5 On procède comme au Stade N de l'Exemple 1 avec 26,6 mg du produit obtenu au stade précédent, 0,34 ml de pyridine et 40,1 mg du complexe pyridine- SO_3 . On obtient 71,5 mg sous forme d'huile jaune du composé sel de pyridinium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-(3-pyridinyl)-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide de formule brute $C_{19}H_{17}O_6N_5S_2$ ($M = 475,05$ g).

Stade F

15 On procède comme au Stade R de l'Exemple 12 avec 10 g de résine Dowex, 71,5 mg du produit obtenu au stade précédent et 0,5 ml d'eau à 10% en THF. On obtient 26,4 g sous forme de poudre crème du composé sel de sodium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-(3-pyridinyl)-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide de formule brute $C_{14}H_{11}O_6N_4S_2,Na$ ($M = 418,38$ g).

20 Le rendement correspondant est de 75%.

Exemple 21

Sel de sodium de trans-2-(aminocarbonyl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle.

25 Stade A

Dans un ballon placé sous atmosphère d'argon, on dissout 1 g du produit au Stade L de l'Exemple 19 dans 80 ml de toluène préalablement dégazé par barbotage d'argon. On ajoute ensuite 1,12 g de vinyl tributyl-stanone, puis 272 mg de $Pd(PPh_3)_4$. On porte la suspension à 100°C et on agite pendant une heure. Après 40 minutes d'agitation, on refroidit le milieu réactionnel à température ambiante et on évapore le solvant sous pression réduite. On reprend le résidu par 120 ml d'acétate d'éthyle et 120 ml d'une solution aqueuse de KF.

30

35 Après extraction, la phase organique est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous.

pression réduite. On obtient 1,67 g de produit brut qui est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène/acétate d'éthyle/ triéthylamine 95/5/0,1%. On obtient 405,7 mg de composé trans-2-éthényl-
5 4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle de formule brute $C_{19}H_{18}N_2O_4S$ ($M = 370,43$ g).

Le rendement correspondant est de 46%.

Stade B

10 Dans un ballon on dissout 513 mg du produit obtenu au stade précédent, 8,2 ml de THF, 4,1 ml d'eau et 8,2 ml de tert-butanol. A la solution obtenue précédemment, on ajoute 220 μ l de O_5O_4 en solution à 5% dans l'eau et 888 mg de $NaIO_4$. On obtient une suspension que l'on agite à température ambiante
15 pendant 1 heure. Puis on verse le milieu réactionnel dans de l'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation sous pression réduite des solvants, on obtient
20 534,6 mg de produit brut qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène/acétate d'éthyle/ triéthylamine, 90/10/0,1%. On obtient 286,6 mg de composé trans-2-formyl-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-
25 e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle, de formule brute $C_{18}H_{16}N_2O_5S$ ($M = 372,40$ g).

Le rendement correspondant est de 55,5%

Stade C

On dissout 297 mg du produit obtenu au stade précédent dans
30 30 ml d'acétone. On ajoute ensuite 189 mg de $KMnO_4$ en poudre puis 30 ml d'eau. On agite la suspension à température ambiante pendant 1h30, puis on rajoute 30 ml d'acétone et on agite à nouveau la suspension pendant 30 minutes. Après évaporation de l'acétone sous pression réduite, on dilue le
35 milieu réactionnel à l'eau et on acidifie avec 2 ml d'une solution aqueuse HCl 1N. On extrait à l'acétate d'éthyle et on lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée en

chlorure de sodium. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 311,8 mg de composé trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-

5 2,8-dicarboxylate de 8-méthyle de formule brute $C_{18}H_{16}N_2O_6S$ ($M = 388,40$ g).

Le rendement est quantitatif.

Stade D

On procède comme au Stade B de l'Exemple 7 avec 69 mg du
10 produit obtenu au stade précédent, 0,84 ml de DMF, 117,8 mg de BOP, 36 mg de HOBT, 19 mg de NH_4Cl et 0,124 ml du DIPEA. On obtient 44,6 mg d'un composé trans-2-(aminocarbonyl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle de formule brute
15 $C_{18}H_{17}N_5O_3S$ ($M = 387,41$ g).

Le rendement correspondant est de 64,8%.

Stade E

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 44,6 mg de produit obtenu au stade précédent, 4,5 ml d'éthanol et 44,6 mg
20 de catalyseur palladium sur charbon à 10%. On obtient 24,3 mg de composé trans-2-(aminocarbonyl)-4,5,6,8-tétrahydro-5-hydroxy-6-oxo-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle de formule brute $C_{11}H_{11}O_5N_3S$ ($M = 297,29$ g).

Le rendement correspondant est de 71%.

25 Stade F

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 24,3 mg du produit obtenu au stade précédent, 0,32 ml de pyridine et 39 mg du complexe pyridine- SO_3 . On obtient 74,6 mg du composé sel de pyridinium de trans-2-(aminocarbonyl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle de formule brute
30 $C_{16}H_{16}O_8N_4S_2$ ($M = 456,45$ g).

Le produit brut est ensuite transformé en sel de sodium.

Stade G

35 On procède comme au Stade R de l'Exemple 12 avec 74,6 mg du produit obtenu au stade précédent, 10 g de résine Dowex. On obtient 19,9 mg de composé sel de sodium de trans-2-

(aminocarbonyl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle de formule brute $C_{11}H_{10}O_8N_3S_2,Na$ ($M = 399,34$ g).

Le rendement correspondant est de 61%.

5 LC/SM (électrospray négatif), m/z : $M^- = 376$.

RMN du proton, D_2O à 300 MHz, déplacement chimique et multiplicité :

3,63 (d) et 3,82 (dd) et 3,66 (d) et 3,98 (dd) : $N-\underline{CH_2}-CH$;
4,95 (d) et 5,01 (d) : $N-CH_2-\underline{CH}$; 5,64 (s) : $\underline{CH}=C-O-OCH_3$; 7,67
10 (s) et 7,70 (s) : H du furane ; 3,91 (s), 3,93 (s) : $\underline{CH_3}-O-CO$.

Exemple 22

Sel de sodium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-[[[2-(4-pyridinyl)éthyl]amino]carbonyl]-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle

15 Stade A

On procède comme au Stade B de l'Exemple 7 avec 196 mg du produit obtenu au Stade C de l'Exemple 21, 2,24 ml de DMF, 335 mg de BOP, 102 mg de HOBT, 123 g de 4,2-aminoéthyl pyridine et 176 μ l de DIPEA. On obtient 203 mg de produit
20 trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-[[[2-(4-pyridinyl)éthyl]amino]carbonyl]-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle de formule brute $C_{25}H_{24}O_5N_4S$ ($M = 492,56$ g).

Le rendement correspondant est de 70,7%.

25 Stade B

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 50 mg de produit obtenu au stade précédent, 4,5 ml d'éthanol, 50 mg de palladium sur charbon à 10%. On obtient 36,8 mg de composé
30 trans-4,5,6,8-tétrahydro-5-hydroxy-6-oxo-2-[[[2-(4-pyridinyl)éthyl]amino]carbonyl]-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle de formule brute $C_{18}H_{18}O_5N_4S$ ($M = 402,43$ g).

Le rendement correspondant est de 98%.

Stade C

35 On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 36,8 mg du produit obtenu au stade précédent, 0,36 ml de pyridine et 43,7 mg de complexe pyridine- SO_3 . On obtient 93,7 mg de composé

sel de pyridinium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-[[[2-(4-pyridinyl)éthyl]amino]carbonyl]-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle de formule brute $C_{25}H_{23}O_8N_5S_2$ ($M = 561,59$ g).

5 Le produit brut est ensuite transformé en sel de sodium.

Stade D

On procède comme au Stade R de l'Exemple 12 avec 93,7 mg du produit obtenu au stade précédent, 11 g de résine Dowex. Le lyophilisat est obtenu après passage sur résine Dowex et
10 dissous dans 1 ml d'eau puis est fixé sur une colonne de 54 ml de résine DIAION HP20. On élue le produit successivement avec un mélange eau/acétone 95/5, puis avec un mélange acétone/eau 10/90, acétone/eau 20/80. Après évaporation des fractions obtenues dans l'élution acétone/eau 20/80, on obtient 12,2 mg
15 de composé sel de sodium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-[[[2-(4-pyridinyl)éthyl]amino]carbonyl]-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle de formule brute $C_{18}H_{17}O_8N_4S_2,Na$ ($M = 504,48$ g).

Le rendement correspondant est de 23%.

20 LC/SM (electrospray négatif) m/z : $M^- = 481$

Exemple 23

Sel de sodium de 4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo- N^2 -[2-(4-pyridinyl)éthyl]-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-2,8-dicarboxamide

25 Stade A

On procède comme au Stade A de l'Exemple 7 avec 126 mg du produit obtenu au Stade A de l'Exemple 22, 1,74 ml de dioxanne, 0,64 ml d'eau et 281 μ l de soude aqueuse 1N. On obtient 124 mg de composé trans-acide-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-[[[2-(4-pyridinyl)éthyl]amino]carbonyl]-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylique de
30 formule brute $C_{24}H_{22}O_5N_4S$ ($M = 478,53$ g).

Le rendement correspondant est quantitatif.

Stade B

35 On procède comme au Stade B de l'Exemple 7 avec 124 mg du produit obtenu au stade précédent, 162 mg de BOP, 51,8 mg de HOBT, 27,4 mg de NH_4Cl , 178 μ l de DIPEA. On obtient 35,8 mg de

composé trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-N²-[2-(4-pyridinyl)éthyl]-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-2,8-dicarboxamide de formule brute C₂₄H₂₃O₄N₅S (M = 477,55 g).

5 Le rendement correspondant est de 29,3%.

Stade C

On procède comme au stade M de l'Exemple 1 avec 36,4 mg du produit obtenu au stade précédent, 4 ml d'éthanol absolu, 72,8 mg de palladium sur charbon. On obtient 19,6 mg de
10 composé trans-4,5,6,8-tétrahydro-5-hydroxy-6-oxo-N²-[2-(4-pyridinyl)éthyl]-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-2,8-dicarboxamide de formule brute C₁₇H₁₇O₄N₅S (M = 396,42 g).

Le produit brut est utilisé sans purification au stade suivant.

15 Stade D

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 19,6 mg du produit obtenu au stade précédent, 0,20 ml de pyridine et 24 g de complexe pyridine-SO₃. On obtient 53,6 mg du composé sel de pyridinium de 4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-N²-[2-(4-pyridinyl)éthyl]-5-(sulfooxy)-
20 4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-2,8-dicarboxamide de formule brute C₂₂H₂₂O₇N₆S₂ (M = 546,58 g).

Le produit brut est transformé en sel de sodium.

Stade E

25 On procède comme au Stade R de l'Exemple 4 avec 53,8 mg du produit obtenu au stade précédent, et 6,02 g de résine Dowex. Le lyophilisat obtenu est purifié sur résine DIAION HP20 et l'on obtient 3,3 mg du composé sel de sodium de 4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-N²-[2-(4-pyridinyl)éthyl]-5-(sulfooxy)-
30 4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-2,8-dicarboxamide de formule brute C₁₇H₁₆O₇N₅S₂ (M = 489,46 g).

Le rendement correspondant est de 13,3%.

LC/SM (electrospray négatif) : m/z : M⁻ = 466

Exemple 24

35 Sel de sodium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-2-(2-méthylphényl)-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide

Stade A

Dans un ballon de 60 ml muni d'une agitation magnétique, on dissout sous argon, 5,09 g de 4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle préparé au stade K de l'exemple 19 dans 100 ml CCl₄, on refroidit au bain de glace, puis on ajoute 1,87 g (7,4 mmol) d'iode, 3,813 g de PhI(OCOCF₃)₂. On laisse revenir à 20°C. Après 2 à 3 h d'agitation à 20°C, on verse la solution dans une solution aqueuse 0,5N de thiosulfate de sodium, on extrait à l'acétate d'éthyle, puis on lave de nouveau avec une solution aqueuse de thiosulfate de sodium à 0,5N, on lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis avec une solution de tampon phosphate, pH = 7,0, et enfin avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur mgSO₄ et évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient le produit brut qui est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange CH₂Cl₂/acétate d'éthyle (95/5), TEA = 0,1%.

On obtient 4,88 g de 4,5,6,8-tétrahydro-2-iodo-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle, de formule brute C₁₇H₁₅N₂IO₄S (M = 470,29 g).

Le rendement est de 70%.

Stade B

On procède comme au Stade M de l'Exemple 19 avec 250 mg du produit obtenu au stade précédent, 11,5 ml de toluène, 108,4 mg d'acide méthyl-2-phénylboronique, 61,43 mg de Pd(PPh₃)₄ et 2,15 ml d'une solution aqueuse de Na₂CO₃ 2N. On obtient 229 mg du composé trans-4,5,6,8-tétrahydro-2-(2-méthylphényl)-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle de formule brute C₂₄H₂₂N₂O₄S (M = 434,52 g).

Le rendement correspondant est de 99%.

Stade C

On procède comme au Stade A de l'Exemple 7 avec 265,4 mg de produit obtenu au stade précédent, 3,5 ml de dioxanne, 1,45 ml d'eau et 0,64 ml de soude aqueuse 1N. On obtient 235,5 mg de

composé trans-acide 4,5,6,8-tétrahydro-2-(2-méthylphényl)-6-oxo-5-(phénylméthoxy)- 4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylique de formule brute $C_{23}H_{20}N_2O_4S$ ($M = 420,49$ g).

5 Le rendement correspondant est de 92%.

Stade D

On procède comme au Stade B de l'Exemple 7 avec 232 mg de produit obtenu au stade précédent, 3 ml de DMS, 365 mg de BOP, 111,6 mg de HOBT, 59 mg de NH_4Cl , 383 μl de DIPEA. On obtient
10 196,1 mg de composé trans-4,5,6,8-tétrahydro-2-(2-méthylphényl)-6-oxo-5-(phénylméthoxy)- 4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide de formule brute $C_{23}H_{21}N_3O_3S$, ($M = 420,49$ g).

Le rendement correspondant est de 85%.

15 Stade E

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 177 mg du produit obtenu au stade précédent, 35 ml d'éthanol, 17 ml de THF et 177 mg de palladium sur charbon à 30%. On obtient 123 mg du composé trans-4,5,6,8-tétrahydro-5-hydroxy-2-(2-méthylphényl)-6-oxo 4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide de formule brute $C_{16}H_{15}N_3O_3S$ ($M = 329,38$ g).
20

Le rendement correspondant est de 83%.

Stade F

On procède comme au stade N de l'Exemple 1 avec 123 mg de produit obtenu au stade précédent, 2 ml de pyridine, 174 mg de complexe SO_3 -pyridine. On obtient 100 mg de composé sel de triéthylammonium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-2-(2-méthylphényl)-6-oxo-5-(sulfooxy)- 4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide de formule brute $C_{22}H_{30}O_6N_4S_2$ ($M =$
30 510,63 g).

Le rendement correspondant est de 52,4%.

Stade G

On procède comme au Stade R de l'Exemple 12 avec 100 mg du produit obtenu au stade précédent et 30 g de résine Dowex. On
35 obtient 76,8 mg de composé sel de sodium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-2-(2-méthylphényl)-6-oxo-5-(sulfooxy)- 4,7-méthano-

20454PC

85

7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide de formule brute $C_{16}H_{14}O_6N_3S_2, Na$ ($M = 431,42$ g).

Le rendement correspondant est de 90%.

LC/SM (électrospray négatif) $M^- = 408,2$ g ; $(2M+Na)^- = 839$.

5 RMN du proton, D_2O , 300 MHz, déplacement chimique et multiplicité :

2,41 (s) : $\underline{CH_3}$ - ϕ ; 3,50 (d), 3,83 (dd) : $N-\underline{CH_2}-CH$; 4,95 (d) : $N-CH_2-\underline{CH}$; 5,38 (s) : $\underline{CH}-CO-N$; 7,15 (s) : $SC=\underline{CH}$; 7,26 à 7,50 (m) : H aromatiques.

10 Exemple 25

Sel de sodium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-2-[2-(trifluorométhyl)phényl]-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide

Stade A

15 On procède comme au Stade M de l'Exemple 19 avec 250 mg du produit obtenu au Stade A de l'Exemple 24, 11 ml de toluène, 151 mg d'acide trifluorométhyl-2-phénylboronique, 61 mg de $Pd(PPh_3)_4$, et 2,15 ml d'une solution aqueuse de Na_2CO_3 2M. On obtient 199 mg de composé trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-

20 (phénylméthoxy)-2-[2-(trifluorométhyl)phényl]-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle de formule brute $C_{24}H_{19}N_2O_4SF_3$ ($M = 488,49$ g).

Le rendement correspondant est de 76,5%.

Stade B

25 On procède comme au Stade A de l'Exemple 7 avec 230 mg du produit obtenu au stade précédent, 5 ml de dioxanne, 1,45 ml d'eau, et 0,5 ml de soude aqueuse 1N. On obtient 199 mg de composé trans-acide 4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-[2-(trifluorométhyl)phényl]-4,7-méthano-7H-

30 thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylique de formule brute $C_{23}H_{17}N_2O_4SF_3$ ($M = 474,46$ g).

Le rendement correspondant est de 89,2%.

Stade C

35 On procède comme au Stade B de l'Exemple 7 avec 196,2 mg du produit obtenu au stade précédent, 2,5 ml de DMF, 274,3 mg de BOP, 83,8 mg de HOBT, 44,2 mg de NH_4Cl , et 288 μl de DIPEA. On obtient 99,1 mg de composé trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-

(phénylméthoxy)-2-[2-(trifluorométhyl)phényl]-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide de formule brute $C_{23}H_{18}N_3O_3SF_3$ (M = 473,48 g).

Le rendement correspondant est de 50,6%.

5 Stade D

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 84,3 mg du produit obtenu au stade précédent, 16,8 ml de méthanol, 8,4 ml de THF, et 84,3 mg de palladium sur charbon à 30%. On obtient 74,7 mg du composé trans-4,5,6,8-tétrahydro-5-hydroxy-6-oxo-2-
10 [2-(trifluorométhyl)phényl]-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide de formule brute $C_{16}H_{22}N_3O_3SF_3$ (M = 383,35 g).

Le rendement correspondant est de 98%.

Stade E

15 On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 74,7 mg de produit obtenu au stade précédent, 1 ml de pyridine et 92,8 mg du complexe pyridine- SO_3 . La purification sur silice du produit brut s'effectue comme au Stade M de l'Exemple 1 en éluant avec un mélange chlorure de méthylène/éthanol/triéthylamine
20 60/40/0,5. On obtient 73,5 mg de composé sel de triéthylammonium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-2-[2-(trifluorométhyl)phényl]-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide de formule brute $C_{22}H_{27}O_6N_4S_2F_3$ (M = 564,61 g).

25 Le rendement correspondant est de 66,8%.

Stade F

On procède comme au Stade R de l'Exemple 12 avec 73,5 mg du produit obtenu au stade précédent, et 20 g de résine Dowex. On élue avec de l'eau contenant 20% de THF et on obtient 35,2 mg
30 du composé sel de sodium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-2-[2-(trifluorométhyl)phényl]-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide de formule brute $C_{16}H_{11}O_6N_3S_2F_3Na$ (M = 485,99 g).

Le rendement correspondant est de 55,6%.

35 LC/SM (électrospray négatif), M^- = 462 ; $(2M+Na)^-$ = 947.

RMN du proton, D_2O , 300 MHz, déplacement chimique et multiplicité :

3,52 (dl) et 3,85 (dd) : N-CH₂-CH ; 4,44 (d) : N-CH₂-CH ;
5,39 (s) : CH-CO-N ; 7,18 (s) : S-C=CH ; 7,54 à 7,72 (m) et
7,87 (dl) : les H aromatiques.

Exemple 26

5 Sel de sodium de trans-2-(2-éthylphényl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide

Stade A

On procède comme au Stade M de l'Exemple 19 avec 315 mg du
10 produit obtenu au Stade A de l'Exemple 24, 14,5 ml de toluène,
150,63 mg de 2-éthylbenzène ou d'acide éthyl-2-phenylboronique, 77,4 mg de Pd(PPh₃)₄ et 2,7 ml d'une solution aqueuse de Na₂CO₃ 2M. On obtient 274,2 mg du composé trans-2-(2-éthylphényl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-
15 4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle de formule brute C₂₅H₂₄N₂O₄S (M = 448,54 g).

Le rendement correspondant est de 91,2%.

Stade B

On procède comme au Stade A de l'Exemple 7 avec 270,8 mg du
20 produit obtenu au stade précédent, 5 ml de dioxanne, 1,45 ml d'eau, 0,63 ml de soude aqueuse 1N. On obtient 237,5 mg de composé trans-acide 2-(2-éthylphényl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylique de formule brute C₂₄H₂₂N₂O₄S (M = 434,52 g).
25

Le rendement correspondant est de 90,5%.

Stade C

On procède comme au Stade B de l'Exemple 7 avec 234,2 mg de produit obtenu au stade précédent, 3,3 ml de DMF, 357,58 mg de
30 BOP, 109,2 mg de HOBT, 57,7 mg de NH₄Cl et 375,5 µl de DIPEA. On obtient 210 mg de composé trans-2-(2-éthylphényl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(phénylméthoxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide de formule brute C₂₄H₂₃N₃O₃S (M = 433,53 g).
35

Le rendement correspondant est de 90%.

Stade D

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 191,1 mg de produit obtenu au stade précédent, 38,2 ml de méthanol, 19,1 ml de THF et 191,1 mg de palladium sur charbon à 30%. On obtient 107,2 mg du composé trans-2-(2-éthylphényl)-4,5,6,8-tétrahydro-5-hydroxy-6-oxo-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide de formule brute $C_{17}H_{17}N_3O_3S$ (M = 343,41 g).

Le rendement correspondant est de 70,8%.

10

Stade E

On procède comme au Stade N de l'Exemple 1, avec 107,2 mg du produit obtenu au stade précédent, 149 mg du complexe pyridine-SO₃.

Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène/éthanol/triéthylamine 60/40/0,5. On obtient 106,3 mg du composé sel de triéthylammonium de trans-2-(2-éthylphényl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide de formule brute $C_{23}H_{32}O_6N_4S_2$ (M=524,66 g).

Le rendement correspondant est de 76,6%.

Stade F

On procède comme au Stade R de l'Exemple 12 avec 106,3 mg du produit obtenu au stade précédent et 31 g de résine Dowex. L'élution s'effectue à l'eau contenant 20% de THF. On obtient 81,1 mg de composé sel de sodium de trans-2-(2-éthylphényl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide de formule brute $C_{17}H_{16}O_6N_3S_2Na$ (M = 445,45 g).

30

Le rendement correspondant est de 89,8%.

LC/SM (électrospray négatif) $M^- = 422,3$; $(2M+Na)^- = 867$.

RMN du proton, D₂O, 300 MHz, déplacement chimique et multiplicité :

1,13 (t) : $\underline{CH_3}$ -CH₂-φ ; 2,74 (q) : CH₃- $\underline{CH_2}$ -φ ; 3,62 (dl) et 3,84 (dd) : N- $\underline{CH_2}$ -CH ; 4,94 (d) : N-CH₂- \underline{CH} ; 5,39 (s) : \underline{CH} -CO-N ; 7,11 (s) : S-C= \underline{CH} ; 7,33 (m) et 7,42 (m) : les H aromatiques.

Exemple 27

Trans-1,2,3,5-tétrahydro-9-hydroxy-3-oxo-2-(phénylméthoxy)-
1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle

Stade A

5 On dissout 50 g de 3-méthoxy-benzaldéhyde dans 245 ml
d'acide acétique. A 0°C, on ajoute goutte à goutte 22 ml de
brome, on agite à température ambiante pendant 4 heures, puis
on laisse une nuit à température ambiante. On ajoute 300 ml
10 d'eau à la solution et le produit attendu cristallise. Après
filtration et lavage à l'eau et séchage, on obtient 68 g de 2-
bromo-5-méthoxy-benzaldéhyde, de formule brute $C_8H_7Br.O_2$ (M =
114 g).

Le rendement correspondant est de 87%.

Stade B

15 On dissout 30 g du produit obtenu à l'étape précédente B
dans 200 ml de dichlorométhane. On ajoute à 0°, 0,4 g de ZnI_2
puis goutte à goutte 20,86 ml de TMSCN. On agite pendant 1h30,
puis on verse le mélange dans une solution aqueuse saturée en
bicarbonate de sodium. Après décantation, la phase organique
20 est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé
sous pression réduite. Le produit brut est solubilisé dans
9 ml d'éthanol et 6 ml d'acide chlorhydrique concentré. Après
chauffage à reflux pendant 1 h, on verse le milieu réactionnel
dans une solution saturée en $NaHCO_3$, puis on extrait avec de
25 l'acétate d'éthyle. Après évaporation du solvant sous pression
réduite, on obtient 41 g de 2-bromo- α -hydroxy-5-méthoxy-
benzèneacétate d'éthyle, de formule brute $C_{11}H_{13}BrO_4$ (M = 288 g).

Le rendement correspondant est de 63%.

Stade C

30 Dans un ballon placé sous atmosphère d'azote, on introduit
23,5 g du produit obtenu à l'étape précédente dans 250 ml de
dichlorométhane. On ajoute 100 ml de TEA, 1,05 g de DMAP. On
refroidit à 0°C puis on introduit 6,31 ml de chlorure de
mésyle. On agite 1 heure à 0°C.

35 On verse ensuite le milieu réactionnel sur un mélange d'eau
et de dichlorométhane. On extrait 2 fois avec du
dichlorométhane, on lave 2 fois à l'eau, on réunit les phases

organiques et on les sèche sur du sulfate de sodium, puis on évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient 32 g sous forme d'huile du composé attendu de formule brute $C_{17}H_{24}N.BrO_5$ ($M = 401$ g).

5 Stade D

On procède comme indiqué au stade C de l'Exemple 21 avec, 130 ml de DMF, 16 g de glycinate de tert-butyle et 9,66 ml de lutidine.

10 Dans un ballon placé sous atmosphère d'azote, on introduit 30 g du produit obtenu au stade précédent C et 130 ml de DMF. On ajoute 9,66 ml de 2,6-lutidine et 16 g de tertbutyl glycinate. On porte à 80°C pendant 6 heures. On laisse revenir à température ambiante et on verse dans un mélange de glace et d'éther sulfurique. On extrait une fois à l'éther. On lave 4
15 fois à l'eau la phase étherée. On sèche la phase organique sur du sulfate de sodium, puis on la filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On entraîne au toluène. Le produit brut est repris à l'AcOEt, on lave avec une solution aqueuse d'acide tartrique à 10% puis deux fois à l'eau et
20 ensuite avec une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium.

On sèche la phase organique sur du sulfate de sodium, on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 15,3 g sous forme d'huile de 2-bromo- α -[[2-(1,1-
25 diméthyléthoxy)-2-oxoéthyl]amino]-5-méthoxy-benzèneacétate d'éthyle, de formule brute $C_{17}H_{24}BrNO_5$ ($M = 402,29$ g).

Le rendement correspondant est de 47%.

Stade E

30 Dans un ballon refroidi par un bain de glace, on introduit 6 g du produit obtenu au stade D, 2,2 ml de triéthylamine et 60 ml de dichlorométhane.

On refroidit à 0°C et on ajoute et 2,4 ml d'anhydride trifluoroacétique.

On laisse en contact pendant 2 heures 30.

35 On verse ensuite le milieu réactionnel sur un mélange glace/ammoniaque/dichlorométhane. On lave à l'eau, extrait au dichlorométhane. On sèche les phases organiques sur du sulfate

de sodium. On filtre et on évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient 6,05 g de 2-bromo- α -[[2-(1,1-diméthyléthoxy)-2-oxoéthyl](trifluoroacétyl)amino]-5-méthoxy-benzèneacétate
5 d'éthyle, de formule brute $C_{19}H_{23}BrF_3NO_6$ ($M = 498,30$ g).

Le rendement correspondant est de 81%.

Stade F

Dans un ballon placé sous atmosphère d'azote, on introduit
6,05 g du produit obtenu au stade E et 30 ml de
10 dichlorométhane.

On refroidit à 0°C et on introduit rapidement 30 ml d'acide trifluoroacétique.

On laisse remonter à température ambiante puis on laisse sous agitation pendant 4 heures.

15 On évapore le solvant sous pression réduite.

Le produit est dissout dans de l'AcOEt, lavé successivement par une solution diluée d'ammoniaque puis par une solution aqueuse saturée en NaH_2PO_4 .

On sèche ensuite les phases organiques sur du sulfate de
20 sodium, on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient 5,2 g sous forme de cristaux blancs de 2-bromo- α -
[[(carboxyméthyl) (trifluoroacétyl) amino]-5-méthoxy-benzèneacétate
d'éthyle, de formule brute $C_{15}H_{15}BrF_3NO_6$ ($M = 442,19$ g).

25 Le rendement correspondant est de 97%.

Stade G

Etape 1 - Préparation du chlorure d'acide

61 g du produit obtenu au stade F est solubilisé dans 120 ml de $SOCl_2$. On chauffe à 80°C pendant 2h puis on évapore à sec.

30 Etape 2

Le chlorure d'acide est solubilisé dans 300 ml de CH_3NO_2 . Puis on ajoute par fractions 76 g de chlorure d'aluminium et on agite une nuit à température ambiante. Puis on verse le milieu réactionnel dans un mélange heptane/acétate d'éthyle
35 et on lave la phase organique avec NaH_2PO_4 1M. Après séchage de la phase organique sur $MgSO_4$ et évaporation du solvant sous pression réduite, on purifie le résidu obtenu par

chromatographie sur silice en éluant avec un mélange heptane/acétate éthyle 4 :1. On obtient un résidu qui est cristallisé dans un mélange pentane/éther.

On obtient 31 g de 8-bromo-1,2,3,4-tétrahydro-5-hydroxy-4-oxo-2-(trifluoroacétyl)-1-isoquinoléinecarboxylate d'éthyle, de formule brute $C_{14}H_{11}BrF_3NO_5$ ($M = 409,15$ g).

Le rendement correspondant est de 55%.

Stade H

On dissout 30 g du produit obtenu au stade précédent G dans 250 ml d'éthanol. Puis on ajoute 3 g de palladium sur charbon à 10% en poids et 21,1 ml de triéthylamine. Le milieu est mis sous pression d'hydrogène. Après 1h30, on filtre le catalyseur puis le filtrat est versé dans un mélange heptane/acétate d'éthyle, la phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaH_2PO_4 1M, puis séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit brut obtenu est purifié sur silice en éluant avec un mélange heptane/acétate d'éthyle 4/1.

On obtient 22,2 g de 1,2,3,4-tétrahydro-5-hydroxy-4-[(phénylméthoxy)imino]-2-(trifluoroacétyl)-1-isoquinoléinecarboxylate d'éthyle de formule brute $C_{14}H_{12}F_2NO_5$ ($M = 331,25$ g).

Le rendement correspondant est de 92%.

Stade I

On procède comme au Stade E de l'exemple 12 avec 24,4 g du produit obtenu au stade précédent, 250 ml de pyridine, et 15,5 g de chlorhydrate de O-benzylhydroxylamine. On obtient 25,6 g de composé 1,2,3,4-tétrahydro-5-hydroxy-4-[(phénylméthoxy)imino]-2-(trifluoroacétyl)-1-isoquinoléinecarboxylate d'éthyle de formule brute $C_{21}H_{19}F_3N_2O_5$ ($M = 436,39$).

Le rendement correspondant est de 80%.

Stade J

On dissout 25,7 g du produit obtenu au stade précédent dans 300 ml d'acétone. On ajoute à la solution 90 g de K_2CO_3 et 17,3 ml de bromure d'allyle. On chauffe une nuit à reflux puis on verse la solution dans un mélange heptane/acétate d'éthyle 1/2. Et on lave à l'eau. La phase organique est ensuite lavée

avec une solution de NaH_2PO_4 , puis séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient 30 g de produit brut qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange heptane/ acétate d'éthyle 4/1. Après une seconde purification par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange heptane/acétate d'éthyle 8/1, on obtient 24,8 g sous forme d'huile jaune du composé 1,2,3,4-tétrahydro-4-[(phénylméthoxy)imino]-5-(2-propényloxy)-2-(trifluoroacétyl)-1-isoquinoléinecarboxylate d'éthyle de formule brute $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$ ($M = 476,47$).

Le rendement correspondant est de 87%.

Stade K

On dissout 25,2 g du produit obtenu au stade précédent dans 300 ml d'éthanol. On fait barboter à 0°C du NH_3 gazeux pendant 5 minutes puis on agite la solution à température ambiante pendant 3 heures. On traite la solution en ajoutant de l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée avec une solution aqueuse de NaH_2PO_4 puis séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation des solvants sous pression réduite et un entraînement au toluène, on obtient 21,2 g sous forme d'une huile jaune du composé 1,2,3,4-tétrahydro-4-[(phénylméthoxy)imino]-5-(2-propényloxy)-1-isoquinoléinecarboxylate d'éthyle de formule brute $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ ($M = 300,45$ g).

Le rendement est quantitatif.

Stade L

On dissout 22,5 g du produit obtenu au stade précédent dans 300 ml de THF. On ajoute 1,1 équivalent de réactif $\text{Boc}_2\text{-O}$. On agite pendant deux heures à température ambiante puis on verse le milieu réactionnel dans un mélange heptane/acétate d'éthyle 1/2 et on lave le mélange avec une solution d'acide tartrique à 10%. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient un résidu qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice en éluant avec un mélange heptane/acétate d'éthyle 5/1. Après évaporation du solvant, on obtient 19,3 g

sous forme de cristaux blanc du composé 3,4-dihydro-4-[(phénylméthoxy)imino]-5-(2-propényloxy)-1,2(1H)-isoquinoléinedicarboxylate de 2-(1,1-diméthyléthyle) et de 1-éthyle de formule brute $C_{27}H_{32}N_2O_6$ ($M = 480,57$).

5 Stade M

On procède comme au Stade F de l'Exemple 12 avec 19,3 g du produit obtenu au stade précédent, 250 ml de méthanol, 40,5 g de $NaBH_3CN$, 59 ml d'éthérate trifluorure de bore. On obtient 21 g de composé 3,4-dihydro-4-[(phénylméthoxy)amino]-5-(2-propényloxy)-1,2(1H)-isoquinoléinedicarboxylate de 2-(1,1-diméthyléthyle) et de 1-éthyle de formule brute $C_{27}H_{34}N_2O_6$ ($M = 482,58$ g).

Le rendement correspondant est de 79%.

Stade N

15 On procède comme aux Stades I et J de l'Exemple 1 avec 15,3 g du produit obtenu au stade précédent, 10 ml d'acétate d'éthyle, 83 ml d'une solution HCl dans l'acétate d'éthyle. Puis 130 ml de chlorure de méthylène et 35 ml de soude aqueuse 2N. On obtient 12,1 g sous forme d'huile incolore du composé 1,2,3,4-tétrahydro-4-[(phénylméthoxy)amino]-5-(2-propényloxy)-1-isoquinoléinecarboxylate d'éthyle de formule brute $C_{22}H_{26}N_2O_4$ ($M = 382,46$ g).

Le rendement est quantitatif.

Stade O

25 On procède comme au Stade K de l'Exemple 1 avec 12,1 g du produit obtenu au stade précédent, 9 ml de triéthylamine et 2 ml de diphosgène et 31 d'acétonitrile. On obtient 7 g du composé trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(phénylméthoxy)-9-(2-propényloxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle de formule brute $C_{23}H_{24}N_2O_5$ ($M = 408,48$ g).

Le rendement est de 55%.

Stade P

35 Dans un ballon placé sous atmosphère d'argon, on dissout 4,1 g du composé obtenu au stade précédent dans 50 ml de toluène. On ajoute 231 mg de $Pd(PPh_3)_4$ et 630 μl d'acide acétique. Puis on ajoute goutte à goutte à 0°C pendant 10 minutes 3,49 ml de Bu_3SnH . On agite le milieu réactionnel à la

température ambiante pendant deux heures. On ajoute ensuite au milieu réactionnel 200 ml de CH₃CN et le milieu est extrait trois fois avec 60 ml de pentane. La solution d'acétonitrile est ensuite évaporé et le résidu est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange heptane/acétate d'éthyle 2/1 puis 1/1. On obtient 3,45 g du composé 1,2,3,4-tétrahydro-5-hydroxy-4-[(phénylméthoxy)imino]-2-(trifluoroacétyl)-1-isoquinoléinecarboxylate d'éthyle de formule brute C₂₀H₂₀N₂O₅ (M = 368,39 g).

10 Le rendement correspondant est de 94%.

LC/SM (électrospray positif), m/z : M⁺ = 369.

LC/SM (électrospray négatif), m/z : (M⁻H)⁻ = 367.

RMN du proton, CDCl₃ à 300 MHz, déplacement chimique et multiplicité :

15 1,32 (t) : CH₃-CH₂O-CO ; 4,27 (qd) : CH₃-CH₂-O-CO ; 3,52 (dd) et 3,67 (d) : N-CH₂-CH ; 4,60 (d) : N-CH₂-CH ; 4,93 et 4,99 (ab) : O-CH₂-φ ; 5,01 (s) : φ-OH ; 5,10 (s) : CH₂-CO-O-CH₂-CH₃ ; 6,68 (d), 6,93 (d) et 7,13 (t) : les H aromatiques, 7,37 (m) et 7,46 (m) : CH₂-φ.

20 **Exemple 28**

Sel de sodium de trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-9-[[(phénylamino)carbonyl]oxy]-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle.

Stade A

25 Dans un ballon placé sous atmosphère d'argon, on dissout 0,1 g du produit obtenu au Stade P de l'Exemple 27 dans 2 ml de dichlorométhane. On ajoute 0,019 ml de triéthylamine puis on ajoute goutte à goutte à 0°C PhNCO. On agite pendant 30 minutes puis on verse la solution dans le dichlorométhane et
30 on lave la phase organique avec une solution aqueuse de NaH₂PO₄. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient
35 0,130 g de produit brut qui est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange éthane/acétate d'éthyle 1/1. On obtient 0,119 g de composé trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-9-[[(phénylamino)carbonyl]oxy]-2-(phénylméthoxy)-1,4-

méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle de
formule brute $C_{27}H_{25}N_3O_6$ ($M = 487,52$ g).

Le rendement correspondant est de 90%.

Stade B

5 On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 0,115 g du
produit obtenu au stade précédent, 10 ml de THF et 0,027 g de
palladium à 10% sur charbon. Le produit obtenu est traité
comme au Stade N de l'Exemple 1 avec 2 ml de pyridine, 114 mg
du complexe pyridine- SO_3 . Le produit obtenu est traité comme au
10 Stade R de l'Exemple 12 en présence de 25 g de résine Dowex.
On obtient à l'issue de ces trois étapes, 0,107 g sous forme
de cristaux jaune pâle du composé sel de sodium de trans-
1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-9-[[(phénylamino)carbonyl]oxy]-2-
(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate
15 d'éthyle de formule brute $C_{20}H_{18}N_3O_9S,Na$ ($M = 476,45$ g + 22,99 g).

Le rendement correspondant est de 90%.

LC/SM (électrospray positif) m/z : $M+Na^+ = 522$.

RMN du proton, DMSO- d_6 , 300 MHz, déplacement chimique et
multiplicité :

20 1,28 (t) : $\underline{CH_3}-CH_2-O$; 4,24 (q) : $CH_3-\underline{CH_2}-O$; 3,52 (d), 3,60
(dd) : $\underline{CH_2}-CH$; 4,98 (d) : $CH_2-\underline{CH}$; 5,05 (s) : $\underline{CH}-CO_2Et$; 7,04,
7,33, 7,50, 7,42, 7,22 : les H aromatiques ; 10,08 (1H)
mobile.

Exemple 29

25 Sel disodique de trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2,9-
bis(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate
de 5-éthyle

Stade A

30 On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 0,130 g du
produit obtenu au Stade P de l'Exemple 27, 13 ml de THF et du
palladium sur charbon à 10%. On obtient avec un rendement
quantitatif le composé trans-1,2,3,5-tétrahydro-2,9-dihydroxy-
3-oxo-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle
de formule brute $C_{13}H_{14}N_2O_5$ ($M = 278,27$ g).

35 Stade B

On procède comme au Stade N de l'Exemple 1 avec 0,1 g du
produit obtenu au stade précédent, 0,33 g de complexe

pyridine-SO₃ et 2 ml de pyridine. Puis le produit est obtenu et traité de la même façon qu'au Stade R de l'Exemple 12 en présence de 25 g de résine Dowex. On obtient 0,170 g du composé sel disodique de trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2,9-bis(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate de 5-éthyle de formule brute C₁₃H₁₂N₂Na₂O₁₁S₂ (M = 482,35 g).

Le rendement correspondant est quantitatif.

LC/SM (électrospray positif) m/z : M+Na⁺ = 505.

RMN du proton, DMSO-d₆, 300 MHz, déplacement chimique et multiplicité :

3,44 (d) : CH₂-CH ; 3,53 (dd) : CH₂-CH ; 1,26 (t) : CH₃-CH₂-O-CO ; 4,21 (q) : CH₃-CH₂-O-CO ; 4,94 (s) : CH-CH₂Et ; 5,20 (d) : CH-CH₂ ; 7,06 (d), 7,18 (d), 7,27 (d) : les trois H aromatiques.

Exemple 30

Sel de sodium de trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-9-[[trifluorométhyl)sulfonyl]oxy]-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate de 5-éthyle

Stade A

Dans un ballon placé sous argon à -15°C, on dissout 1 g du produit obtenu au Stade P de l'Exemple 27 dans 15 ml de dichlorométhane. On ajoute 1,17 ml de triéthylamine puis 0,67 ml de (CF₃SO₂)₂O. On agite pendant 30 minutes à -15°C puis une fois le milieu réactionnel revenu à température ambiante, on traite avec une solution de NaHCO₃ et on extrait avec du chlorure de méthylène. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient 1,5 g de gomme qui est purifiée par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange heptane/acétate d'éthyle 4/1. On obtient 0,8 g sous forme de cristaux blancs du composé trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(phénylméthoxy)-9-[[trifluorométhyl)sulfonyl]oxy]-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle de formule brute C₂₁H₁₉F₃N₂O₇F (M = 500,4 g).

Le rendement correspondant est de 60%.

Stade B

On procède comme indiqué au Stade M de l'Exemple 1 avec 0,130 mg du produit obtenu au stade précédent, 13 ml de THF et

98

25 mg de palladium sur charbon à 10%. On obtient 91 mg du composé trans-1,2,3,5-tétrahydro-2-hydroxy-3-oxo-9-[[trifluorométhyl)sulfonyl]oxy]-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle de formule brute $C_{14}H_{13}N_2O_7S$ (M = 410,33 g).

Le rendement correspondant est de 90%.

Stade C

On procède comme indiqué au Stade N de l'Exemple 1 avec 91 mg du produit obtenu au stade précédent, 2 ml de pyridine et 105 mg du complexe pyridine- SO_3 . Le produit obtenu est ensuite traité comme indiqué au Stade R de l'Exemple 12 avec 25 g de résine Dowex. On obtient 0,110 g sous forme de cristaux blancs du composé sel de sodium de trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-9-[[trifluorométhyl)sulfonyl]oxy]-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate de 5-éthyle de formule brute $C_{14}H_{12}F_3N_2O_{10}S_2Na$ (M = 489,38 + 22,99 g).

Le rendement correspondant est de 97%.

LC/SM (électrospray positif), m/z : $M+Na^+$ = 535.

RMN du proton, DMSO- d_6 , 300 MHz, déplacement chimique et multiplicité :

1,26 (t) : $\underline{CH_3}-CH_2-O-CO$; 4,24 (q) : $CH_3-\underline{CH_2}-O-CO$; 3,50 (d) et 3,67 (dd) : $\underline{CH_2}-CH$; 5,02 (d) : $CH_2-\underline{CH}$; 5,17 (s) : $\underline{CH}-CO_2Et$; 7,45 (d), 7,50 (d), 7,59 (t) : les 3 H aromatiques.

Exemple 31

Sel de sodium de trans-9-(4-fluorophényl)-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate de 5-éthyle

Stade A

On procède comme au Stade M de l'Exemple 19 avec 0,35 g du produit obtenu au Stade A de l'Exemple 30, 15 ml de toluène, 0,146 g d'acide 4-fluorophényl boronique, 70 mg de $Pd(P\phi_3)_4$, 2,8 ml d'une solution de Na_2CO_3 2M. On obtient 0,280 g de composé trans-9-(4-fluorophényl)-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(phénylméthoxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle de formule brute $C_{26}H_{23}FN_2O_4$ (M = 446,48 g).

Le rendement correspondant est de 90%.

Stade B

On procède comme indiqué au Stade M de l'Exemple 1 avec 0,270 g du produit obtenu au stade précédent, 5 ml de THF, et du palladium sur charbon à 10%. Le produit obtenu est traité
5 comme indiqué au Stade N de l'Exemple 1 avec 3 ml de pyridine et 257 mg de complexe pyridine-SO₃. Le produit obtenu est traité comme indiqué au Stade R de l'Exemple 12 avec 25 g de résine Dowex. On obtient 0,28 g sous forme de cristaux blancs du composé sel de sodium de trans-9-(4-fluorophényl)-1,2,3,5-
10 tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate de 5-éthyle de formule brute C₁₉H₁₆FN₂NaO₇S (M = 458,40 g).

Le rendement correspondant est quantitatif.

RMN du proton, DMSO-d₆, 300 MHz, déplacement chimique et
15 multiplicité :

1,28 (t) : CH₃-CH₂-O ; 4,23 (q) : CH₃-CH₂-O ; 3,46 (dd) et 3,53 (d) : CH₂-CH ; 4,59 (d) : CH₂-CH ; 5,05 (s) : CH-CO₂ ; 7,14 (m) et 7,52 (m) : les 4 H aromatiques du noyau fluoré ; 7,19 (d), 7,34 (d) et 7,43 (t) : les 3 H aromatiques.

20 Exemple 32

1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-8-hydroxy-2-(phénylméthoxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle

Stade AEtape 1

25 Dans une solution de 48 g (0,253 mole) de chlorhydrate de D,L-Norphenylephrine dans 94 ml de méthanol chauffée à reflux, on introduit à chaud 51,72 g d'une solution de glyoxalate d'éthyle à 50% dans le toluène.

Après 30 minutes de reflux, le chlorhydrate du produit
30 attendu précipite. La suspension est laissée à nouveau 30 minutes à reflux avant d'être refroidie par un bain de glace afin de faire cristalliser le chlorhydrate attendu.

Après avoir ajouté 50 ml d'éther le précipité filtré, lavé à l'éther donne 46 g de 1,2,3,4-tétrahydro-4,6-dihydro-1-
35 isoquinolinecarboxylate d'éthyle.

Etape 2

On ajoute 25 ml de TEA à une suspension refroidie à 0°C de 44 g (0,160 mole) du composé obtenu à l'étape précédente dans 500 ml de THF. Puis après changement d'aspect de la suspension, on ajoute 38,7 g (0,177 mole) de (BOC)₂O. On agite ensuite durant 2 heures à 20°C avant de verser le milieu réactionnel sur une solution aqueuse de hydrogénosulfate de sodium à 10%.

Après extraction au THF et à l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée à nouveau par une première solution de hydrogénosulfate de sodium puis une deuxième solution de dihydrogénophosphate de sodium à 1 molaire. On sèche la phase organique sur du sulfate de magnésium puis on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite pour obtenir 60,2 g de 3,4-dihydro-4,6-dihydroxy-1,2(1H)-isoquinoléinedicarboxylate de 2-(1,1-diméthyléthyle) et de 1-éthyle de formule brute C₁₇H₂₃NO₆ (M = 337,38 g)

Stade B

On introduit 60 g (1,177 mole) du composé obtenu au stade A2 dans 600 ml d'acétone. Puis on ajoute 49,4 g de carbonate de potassium et goutte à goutte 29 ml de bromure d'allyle. On chauffe à reflux pendant 2 heures 30 puis on filtre les sels, on évapore l'acétone.

Le résidu est dissout dans un mélange heptane/ACOEt. On lave ensuite la phase organique avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, on sèche sur sulfate de magnésium, puis on évapore le solvant sous pression réduite.

On obtient 66 g de 3,4-dihydro-4-hydroxy-6-(2-propényloxy)-1,2(1H)-isoquinoléinedicarboxylate de 2-(1,1-diméthyléthyle) et de 1-éthyle de formule brute C₂₀H₂₇NO₆ (M = 377,44 g).

Le rendement correspondant est de 98%.

Stade C

On introduit 57,5 g de chlorochromate de pyridinium et 120 g de tamis moléculaire dans 1 litre de dichlorométhane. Puis on introduit à 0°C une solution de 65,5 g (0,178 mole) du composé obtenu au stade B dans 300 ml de dichlorométhane. On agite la solution durant 1 heure 30 en la laissant revenir à

température ambiante puis on filtre sur 1 kg de Florisil en éluant avec du dichlorométhane.

Après évaporation sous pression réduite du solvant on obtient 49,92 g de 3,4-dihydro-4-oxo-6-(2-propényloxy)-
5 1,2(1H)-isoquinoléinedicarboxylate de 2-(1,1-diméthyléthyle) et de 1-éthyle de formule brute $C_{20}H_{25}NO_6$ (M = 375,40 g).

Le rendement correspondant est de 78%.

Stade D

On introduit 49,9 g du composé obtenu au stade C dans
10 500 ml de pyridine puis on ajoute 23,3 g de $PhCH_2ONH_2 \cdot HCl$ et on agite le milieu réactionnel pendant 1 heure.

On évapore le solvant sous pression réduite puis le résidu est dissous dans un mélange de solvant heptane/ACOEt-1/2.

On lave la phase organique 3 fois avec une solution de
15 hydrogénosulfate de sodium à 10% puis on sèche sur sulfate de magnésium.

On obtient 57 g sous forme d'huile de 3,4-dihydro-4-
[(phénylméthoxy)-imino]-6-(2-propényloxy)-1,2(1H)-
isoquinoléinedicarboxylate de 2-(1,1-diméthyléthyle) et de 1-
20 éthyle de formule brute $C_{27}H_{32}N_2O_6$ (M = 480,57 g).

Le rendement correspondant est de 89%.

Stade E

On procède comme indiqué au H de l'Exemple 31 avec 56 g du produit obtenu au stade D, 44g de cyanoborohydrure de sodium
25 et 500 ml d'acide acétique glacial.

Dans un ballon placé sous atmosphère d'azote, on introduit 56 g du produit obtenu au stade D et 500 ml d'acide acétique glacial. On refroidit à 10°C et on ajoute environ 44 g de cyanoborohydrure de sodium. On laisse revenir à température
30 ambiante et on laisse réagir pendant 5 heures. On reprend avec 400 ml d'AcOEt, on verse dans 600 ml de soude 1N, on décante, on extrait plusieurs fois à l'AcOEt, on lave à nouveau à la soude 1N, puis à l'eau puis avec une solution de chlorure de sodium. On sèche la phase aqueuse sur du sulfate de magnésium,
35 on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le résidu par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/AcOEt 97/3.

102

On obtient 22 g de (1S)-3,4-dihydro-4-[(phénylméthoxy)amino]-6-(2-propényloxy)-1,2(1H)-isoquinoléinedicarboxylate de 2-(1,1-diméthyléthyle) et de 1-éthyle de formule brute $C_{27}H_{34}N_2O_6$ (M = 482,58 g).

5 Le rendement correspondant est de 40%.

Stade F

On procède comme aux stade I et J de l'exemple 1 avec 22 g du produit obtenu au stade E, 22 ml d'acétate d'éthyle, 95 ml d'une solution 4,6M d'acide chlorhydrique dans l'AcOEt.

10 On obtient 16,5 g de (1S)-1,2,3,4-tétrahydro-4-[(phénylméthoxy)amino]-6-(2-propényloxy)-1-isoquinoléinecarboxylate d'éthyle de formule brute $C_{22}H_{26}N_2O_4$ (M = 382,46 g).

Le rendement correspondant est quantitatif.

15 Stade G

On procède comme au stade K de l'exemple 1 avec 16,4 g du produit obtenu au stade F, 3,5 litres d'acétate d'éthyle, 14,2 ml de TEA, 4,2 g de diphosgène.

20 On obtient 3,5 g de Trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(phénylméthoxy)-8-(2-propényloxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle de formule brute $C_{23}H_{24}N_2O_5$ (M = 408 g).

Le rendement correspondant est de 20%.

Stade H

25 On dissout 3,5 g du produit obtenu au stade précédent G dans 35 ml de toluène. On introduit sous argon à 0°C 0,191 g de $Pd(PPh_3)_4$ puis 0,52 g d'acide acétique et enfin goutte à goutte 2,89 g de Bu_3SnH .

30 On agite 45 minutes à 0°C puis on évapore le solvant sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur silice avec un mélange heptane/AcOEt-1/1.

On obtient 2,92 g sous forme de cristaux blancs de 1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-8-hydroxy-2-(phénylméthoxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle de formule brute $C_{20}H_{20}N_2O_5$ (M = 368 g).

Le rendement correspondant est de 96%.

Exemple 33

Sel de sodium de trans-1,2,3,5-tétrahydro-N-méthoxy-8-[(2-méthoxyéthoxy)méthoxy]-3-oxo-2-(sulfoxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide

5 Stade A

On dissout 3,68 g du produit obtenu au Stade H de l'Exemple 32 dans 40 ml de dichlorométhane. Dans le milieu réactionnel refroidi à 0°C, on ajoute 1,24 ml de ClMEM et 2 ml de DIEA. On agite pendant 30 minutes à 0°C puis on rajoute à nouveau
10 1,24 ml de ClMEM et 2 ml de DIEA. La réaction est ensuite versée dans de l'eau contenant NaH₂PO₄. La phase organique est extraite et séchée sur sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange
15 dichlorométhane contenant 5% d'acétone. On obtient 2,8 g de composé trans-1,2,3,5-tétrahydro-8-[(2-méthoxyéthoxy)méthoxy]-3-oxo-2-(phénylméthoxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle de formule brute C₂₄H₂₈N₂O₇ (M = 456,50 g).

Le rendement correspondant est de 63%.

20 Stade B

On procède comme au Stade A de l'Exemple 7 avec 2,8 g du produit obtenu au stade précédent, 40 ml de dioxane et 3 ml d'eau, 6,13 ml de soude aqueuse 1N. On obtient 2,18 g du composé trans-acide 1,2,3,5-tétrahydro-8-[(2-méthoxyéthoxy)méthoxy]-3-
25 oxo-2-(phénylméthoxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylique de formule brute C₂₂H₂₄N₂O₇ (M = 428,35 g).

Le rendement correspondant est de 86%.

Stade C

On procède comme indiqué au Stade B de l'Exemple 7 avec
30 0,31 g du produit obtenu au stade précédent, 5 ml de DMF, 0,46 g de BOP, 0,15 g de HOBT, 0,13 g de NH₂OMe, HCl, 0,5 ml de DIEA. On obtient 0,215 g de composé trans-1,2,3,5-tétrahydro-N-méthoxy-8-[(2-méthoxyéthoxy)méthoxy]-3-oxo-2-(phénylméthoxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-
35 carboxamide de formule brute C₂₃H₂₇N₃O₇ (M = 457,49 g).

Le rendement correspondant est de 64%.

Stade D

On procède comme indiqué au Stade M de l'Exemple 1 avec 0,2 g du produit obtenu au stade précédent, 3 ml d'éthanol, et 25 mg de palladium sur charbon à 10%. On obtient avec un
5 rendement quantitatif le composé trans-1,2,3,5-tétrahydro-2-hydroxy-N-méthoxy-8-[(2-méthoxyéthoxy)méthoxy]-3-oxo-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide de formule brute $C_{16}H_{21}N_3O_7$ (M = 367,36 g).

Stade E

10 On procède comme indiqué au Stade N de l'Exemple 1 avec 0,16 g du produit au stade précédent, 2 ml de pyridine, 240 mg du complexe pyridine-SO₃. On obtient 0,138 g du composé sel de sodium de trans-1,2,3,5-tétrahydro-N-méthoxy-8-[(2-méthoxyéthoxy)méthoxy]-3-oxo-2-(sulfoxy)-1,4-méthano-4H-2,4-
15 benzodiazépine-5-carboxamide de formule brute $C_{16}H_{20}N_3O_{10}S, Na$ (M = 446,42 + 22,99 g).

Le rendement correspondant est de 68%.

LC/SM (électrospray négatif), m/z : $M^- = 446,1$.

RMN du proton, DMSO-d₆, 300 MHz, déplacement chimique et
20 multiplicité :

3,23 (s) : CH₃-O-(CH₂)₂-O-CH₂-O ; 3,46 (m), 3,72 (m) : CH₃-O-(CH₂)₂-O-CH₂-O ; 5,24 (sl) : CH₃-O-(CH₂)₂-O-CH₂-O ; 3,41 (m), 3,88 (dl) : N-CH₂-CH ; 4,61 (masqué) : N-CH₂-CH ; 4,61 (s) : CH-CO-N-O-CH₃ ; 3,65 (sl) : CH-CO-N-O-CH₃ ; 6,78 (d), 7,03
25 (dd), 7,09 (dd) : les 3 H aromatiques et 11,78 (s) : O=C-NH-O.

Exemple 34

Sel de sodium de trans-1,2,3,5-tétrahydro-8-hydroxy-N-méthoxy-3-oxo-2-(sulfoxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide

Stade A

30 On dissout 0,06 g du produit obtenu au Stade E de l'Exemple 33 dans une solution contenant 1 ml d'acide trifluoroacétique, 1 ml de dichlorométhane et 0,4 ml d'anisol. On agite pendant 30 minutes puis on évapore le milieu réactionnel sous pression
35 réduite à sec. On ajoute du toluène puis on sèche à nouveau sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'éther et on obtient 30 mg sous forme de cristaux jaunes du composé sel de

sodium de trans-1,2,3,5-tétrahydro-8-hydroxy-N-méthoxy-3-oxo-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide.

Le rendement correspondant est de 44%.

LC/SM (électrospray négatif), m/z : M^- = 358 g.

5 Exemple 35

Sel de sodium de trans-8-(2-aminoéthoxy)-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle

Stade A

10 On dissout 0,5 g du produit obtenu au Stade H de l'Exemple 32 dans 5 ml de dichlorométhane. Puis on ajoute 0,239 g de Boc-NH-CH₂OH et 0,39 g de P₄. On refroidit le milieu réactionnel à 0°C et on ajoute goutte à goutte 258 µl de DEAD. Après agitation une heure à température ambiante, on verse le milieu sur de l'eau, la phase organique est extraite et séchée sur sulfate de sodium. On évapore le solvant sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec du dichlorométhane contenant 5% d'acétone. On obtient 320 mg de composé trans-8-[2-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]éthoxy]-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(phénylméthoxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle de formule brute C₂₇H₃₃N₃O₇ (M = 511,58 g).

20 Le rendement correspondant est de 47%.

Stade B

25 On procède comme indiqué au Stade M de l'Exemple 1 avec 60 mg du produit obtenu au stade précédent, 0,5 ml d'éthanol et 7 mg de palladium sur charbon à 10%. Le produit obtenu est traité comme indiqué au Stade M de l'Exemple 1 avec 0,8 ml de pyridine, et 56 mg du complexe pyridine-SO₃, puis comme indiqué au Stade R de l'Exemple 12 avec 50 g de résine Dowex. On obtient 51 mg du composé sel de sodium de trans-8-[2-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]éthoxy]-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle de formule brute C₂₀H₂₆N₃O₁₀S,Na (M = 500,51 + 22,99 g).

35 Le rendement correspondant est de 84%.

Stade C

On procède comme indiqué au Stade A de l'Exemple 1 avec 0,048 g du produit obtenu au stade précédent et 0,5 ml d'acide trifluoroacétique. On obtient 30 mg sous forme de cristaux blancs du composé sel de sodium de trans-8-(2-aminoéthoxy)-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle de formule brute $C_{15}H_{18}N_3O_8S,Na$ ($M = 400,39 + 22,99$ g).

Le rendement correspondant est de 79%.

10 LC/SM (électrospray négatif), m/z : $(M-H)^- = 400$.

RMN du proton, DMSO- d_6 , 300 MHz, déplacement chimique et multiplicité :

1,25(t) : $\underline{CH_3-CH_2-OCO-CH}$; 4,21(q) : $\underline{CH_3-CH_2-OCO-CH}$; 4,95(s) ; $\underline{CH_3-CH_2-OCO-CH}$; 2,23(tl) : $\underline{N-CH_2-CH_2-O}$; 4,16(m) : $\underline{N-CH_2-CH_2-O}$; 3,52(s) : $\underline{N-CH_2-CH-}$; 4,67(s) : $\underline{N-CH_2-CH-}$; 6,81(d), 7,01(dd), 7,29(d) les 3 H aromatiques ; 7,95(sl) les 2 H mobiles.

Exemple 36

Sel de sodium de trans-8-(2-aminoéthoxy)-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide

20 Stade A On procède comme indiqué au Stade A de l'Exemple 7 avec 0,327 g du produit obtenu au Stade A de l'Exemple 35, 3 ml de dioxanne, 3 ml d'eau et 0,639 ml de soude aqueuse 1N. On obtient 0,285 g du composé trans-acide 8-[2-[[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]éthoxy]-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(phénylméthoxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylique de formule brute $C_{25}H_{29}N_3O_7$ ($M = 483,53$ g).

Le rendement correspondant est de 95%.

Stade B

30 On procède comme indiqué au Stade B de l'Exemple 7 avec 0,28 g du produit obtenu au stade précédent, 4 ml de DMF, 0,368 g de BOP, 0,117 g de HOBt, 0,062 g de NH_4Cl et 0,4 ml de DIEA. On obtient 0,182 mg du composé trans-[2-[[[5-(aminocarbonyl)-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(phénylméthoxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépin-8-yl]oxy]éthyl]-carbamate de 1,1-diméthyléthyle de formule brute $C_{25}H_{30}N_4O_6$ ($M = 482,54$ g).

Le rendement correspondant est de 65%.

Stade D

On procède comme indiqué au Stade M de l'Exemple 1 avec 0,175 g du produit obtenu au stade précédent, 2 ml d'éthanol, 2 ml d'acide acétique et 40 mg de palladium sur charbon à 10%. Le produit obtenu est traité comme indiqué au Stade N de l'Exemple 1 avec 3 ml de pyridine et 250 mg du complexe pyridine-SO₃. Le produit obtenu est traité comme au Stade R de l'Exemple 12 avec 40 g de résine Dowex préparés à la soude. On obtient 0,130 g de composé sel de sodium de trans-[2-[[5-(aminocarbonyl)-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépin-8-yl]oxy]éthyl]-carbamate de 1,1-diméthyléthyle de formule brute C₁₈H₂₃N₄O₉S,Na (M = 471,47 + 22,99 g).

Le rendement correspondant est de 73%

Stade E

On procède comme indiqué au Stade A de l'Exemple 13 avec les 130 mg de produit obtenu au stade précédent en présence de 1 ml d'acide trifluoroacétique. On obtient 80 mg sous forme de cristaux beiges du composé sel de sodium de trans-8-(2-aminoéthoxy)-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide de formule brute C₁₃H₁₅N₄O₇S,Na (M = 371,35 + 22,99 g).

Le rendement correspondant est de 77%

LC/SM (électrospray négatif), m/z : M⁻ = 371.

Exemple 37

Sel de sodium de trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-8-[[[(phénylamino)carbonyl]oxy]-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle

Stade A

On procède comme indiqué au Stade A de l'Exemple 28 avec 0,2 g du produit obtenu au Stade H de l'Exemple 32, 2 ml de dichlorométhane, 0,04 ml de triéthylamine et 0,06 ml de phénylisocyanate. On obtient 0,170 g du composé trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-8-[[[(phénylamino)carbonyl]oxy]-2-(phénylméthoxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle de formule brute C₂₇H₂₅N₃O₆ (M = 487,52 g).

Le rendement correspondant est de 65%.

Stade B

On procède comme indiqué au Stade M de l'Exemple 1 avec 0,170 g du produit obtenu au stade précédent, 4 ml d'éthanol, 2 ml de THF et 35 mg de palladium sur charbon à 10%. On obtient 0,153 g de composé trans-1,2,3,5-tétrahydro-2-hydroxy-3-oxo-8-[[(phénylamino) carbonyl] oxy]-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle de formule brute $C_{20}H_{19}N_3O_6$ (M = 397,39 g).

Le rendement correspondant est quantitatif.

10 Stade C

On procède comme indiqué au Stade N de l'Exemple 1 avec 0,153 mg du produit obtenu au stade précédent, 2 ml de pyridine et 0,177 g du complexe pyridine-SO₃. Le composé obtenu est ensuite traité comme indiqué au Stade R de l'Exemple 12 avec 50 g de résine Dowex. On obtient le composé sel de sodium de trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-8-[[(phénylamino) carbonyl] oxy]-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle de formule brute $C_{20}H_{18}N_3O_9SNa$ (M = 476,45 + 22,99).

LC/SM (électrospray négatif), m/z : M⁻ (476,1 g)

20 RMN du proton, DMSO-d₆, 300 MHz, déplacement chimique et multiplicité :

1,27 (t) et 4,24 (q) : CO₂-Et ; 3,55 : N-CH₂-CH ; 4,72 (sl) : N-CH₂-CH ; 5,04 (sl) : N-CH-CO ; 6,99 (d), 7,26 (dd), 7,39 (d) : les 3 H aromatiques, 7,51, 7,32 et 7,05 : les 5 H aromatiques ; 25 10,29 : NH.

Exemple 38

Sel de sodium de trans-8-[[(éthylamino) carbonyl] oxy]-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle

30 Stade A

On procède comme indiqué au Stade A de l'Exemple 28 avec 0,2 g du produit obtenu au Stade H de l'Exemple 32, 3 ml de dichlorométhane, 0,037 ml de TEA et 0,041 ml d'éthylisocyanate. On obtient 0,170 g du composé trans-8-[[(éthylamino) carbonyl] oxy]-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(phénylméthoxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle de formule brute $C_{23}H_{25}N_3O_6$ (M = 439 g).

Le rendement correspondant est de 73%

Stade B

On procède comme indiqué au Stade M de l'Exemple 1 avec 0,170 g du composé obtenu au stade précédent, 3 ml d'éthanol et 35 mg de palladium sur charbon à 10%. On obtient 0,14 mg du composé trans-8-[[(éthylamino)carbonyloxy]-1,2,3,5-tétrahydro-2-hydroxy-3-oxo-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle de formule brute $C_{16}H_{19}N_3O_6$ (M = 349,35 g).

Stade C

On procède comme indiqué au Stade N de l'Exemple 1 avec 0,140 mg du produit obtenu au stade précédent, 2 ml de pyridine et 0,180 g du complexe pyridine- SO_3 . Le produit obtenu est ensuite traité comme indiqué au Stade E de l'Exemple 12 avec 25 g de résine Dowex. On obtient le composé sel de sodium de trans-8-[[(éthylamino)carbonyloxy]-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle de formule brute $C_{16}H_{18}N_3O_9S,Na$ (M = 428 g).

LC/SM (électrospray négatif), m/z : M^- = 428,1 g.

RMN du proton, DMSO- d_6 , 300 MHz, déplacement chimique et multiplicité :

1,08 (t) : CH₃-CH₂-NH ; 3,09 (m) : CH₃-CH₂-NH ; 7,82 (t) : CH₃-CH₂-NH ; 1,26 (t) : CH₃-CH₂-O-CO ; 4,22 (q) : CH₃-CH₂-O-CO ; 3,52 (sl) : N-CH₂-CH ; 4,67 (sl) : N-CH₂-CH ; 5,00 (s) : N-CH-C=O ; 6,86 (sl), 7,13 (dl), 7,33 (d) : les 3 H aromatiques.

Exemple 39

Sel de sodium de trans-8-(4-fluorophényl)-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle

Stade A

On procède comme indiqué au Stade A de l'Exemple 30 avec 1 g du composé obtenu au Stade H de l'Exemple 32, 1,17 ml de triéthylamine et 0,67 ml d'anhydride triflique. On obtient 0,9 g de trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(phénylméthoxy)-8-[[(trifluorométhyl)sulfonyloxy]-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle de formule brute $C_{21}H_{19}F_3N_2O_7$ (M = 500,45 g).

Stade B

On procède comme indiqué au Stade M de l'Exemple 19 avec 0,3 g du produit obtenu au stade précédent, 12 ml de toluène, 60 mg de $\text{Pd}(\text{P}\phi_3)_4$, 0,125 g d'acide 4-fluoronylboronique, 2,4 ml d'une solution de Na_2CO_3 2N. On obtient 0,25 g du composé trans-8-(4-fluorophényl)-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(phénylméthoxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle de formule brute $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_4$ ($M = 446,48$ g).

Le rendement correspondant est de 70%.

10

Stade C

On procède comme indiqué au Stade M de l'Exemple 1 avec 0,25 g du produit obtenu au stade précédent, 6 ml d'éthanol, 40 mg de palladium sur charbon à 10%. On obtient 0,20 g du composé trans-8-(4-fluorophényl)-1,2,3,5-tétrahydro-2-hydroxy-3-oxo-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle de formule brute $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_4$ ($M = 356,36$ g).

15

Le rendement correspondant est quantitatif.

Stade D

On procède comme indiqué au Stade N de l'Exemple 1 avec 0,20 g du produit obtenu au stade précédent, 2 ml de pyridine et 0,20 g du complexe pyridine- SO_3 . Le produit obtenu est traité comme indiqué au Stade E de l'Exemple 12 avec 25 g de résine Dowex. On obtient 0,150 g sous forme de cristaux jaunes du composé sel de sodium de trans-8-(4-fluorophényl)-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle de formule brute $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S,NA}$ ($M = 458,40$ g).

25

LC/SM (électrospray négatif), m/z : $M^- = 435,1$.

RMN du proton, DMSO-d_6 , 300 MHz, déplacement chimique et multiplicité :

30

1,27 (t) : $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CO}$; 4,23 (q) : $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O-CO}$; 3,58 (sl) : $\text{N-CH}_2\text{-CH}$; 4,79 (sl) : $\text{N-CH}_2\text{-CH}$; 5,06 (s) : $\text{CH-CO}_2\text{-Et}$; 7,30 (t) et 7,68 (m) : les H du noyau aromatique fluoré ; 7,38 (d), 7,43 (d), 7,66 (masqué) : les 3 H aromatiques.

35

Exemple 40

Sel de sodium de trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-8-[[trifluorométhyl)sulfonyl]oxy]-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle

5 Stade A

On procède comme indiqué au Stade M de l'Exemple 1 avec 0,12 g du produit obtenu au Stade A de l'Exemple 39. 4 ml d'éthanol et 30 mg de palladium sur charbon à 10%. On obtient 0,105 g du composé trans-1,2,3,5-tétrahydro-2-hydroxy-3-oxo-8-
10 [[trifluorométhyl)sulfonyl]oxy]-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle de formule brute $C_{14}H_{13}F_3N_2O_7S$ (M = 410,33 g).

Le rendement correspondant est quantitatif.

Stade B

15 On procède comme indiqué au Stade N de l'Exemple 1 avec 0,108 g du produit obtenu au stade précédent, 2 ml de pyridine et 120 mg du complexe pyridine-SO₃. Le produit obtenu est traité comme indiqué au Stade R de l'Exemple 12 avec 25 g de résine Dowex. On obtient le composé sel de sodium de trans-
20 1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-8-[[trifluorométhyl)sulfonyl]oxy]-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle de formule brute (à vérifier par le client) $C_{14}H_{12}F_3N_2O_{10}S_2$ (M = 489 g).

LC/SM (électrospray négatif), m/z : M⁻ = 489.

25 RMN du proton, DMSO-d₆, 300 MHz, déplacement chimique et multiplicité :

1,26 (t) : CH₃-CH₂-O-CO ; 4,22 (q) : CH₃-CH₂-O-CO ; 3,51 (m) : N-CH₂-CH ; 4,78 : N-CH₂-CH ; 5,15 (sl) : N-CH-CO ; 7,23 (sl) et 7,56 (sl) : les 3 H aromatiques.

30 Exemple 41

Sel disodique de trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-8-[2-(sulfooxy)éthoxy]-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide

Stade A

35 On procède comme indiqué au Stade I de l'Exemple 12 avec 3 g du produit obtenu au Stade G de l'Exemple 32, 60 ml de THF, 60 ml de tert-butanol, 30 ml d'eau, 0,054 g de tetroxide

d'osmium et 0,99 g de N-oxyde de N-méthyl morpholine. On obtient 3,3 g de produit brut qui sont utilisés tels quels dans l'étape suivante.

Stade B

5 3,3 g du produit brut obtenu précédemment sont dissout dans 60 ml de diméthoxypropane et 14 ml d'acétone en présence d'acide para-toluène sulfonique à 0°C. Après 30 minutes d'agitation, on évapore à sec la solution et le résidu est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec une
10 mélange heptane/acétate d'éthyle 1/1. On obtient 3,075 g de composé trans-8-[(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthoxy]-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(phénylméthoxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle de formule brute $C_{26}H_{30}N_2O_7$ (M = 482,54 g).

15 Le rendement correspondant est de 90%.

Stade C

On procède comme indiqué au Stade A de l'Exemple 7 avec 3 g du produit obtenu au stade précédent, 0,261 g de LiOH.H₂O, 15 ml de THF et 15 ml d'eau. On obtient 2 g du composé trans-acide 8-
20 [(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthoxy]-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(phénylméthoxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylique de formule brute $C_{24}H_{26}N_2O_7$ (M = 454,48 g).

Le rendement correspondant est de 72%.

Stade D

25 On procède comme indiqué au Stade B de l'Exemple 7 avec 2 g du produit obtenu au stade précédent, 32 ml de DMF, 2,79 g de BOP, 10,89 g de HOBt, 0,47 g de NH₄Cl, 3,06 ml de diisopropyléthylamine. On obtient 1,6 g sous forme de cristaux blancs du composé trans-8-[(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-
30 yl)méthoxy]-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(phénylméthoxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide de formule brute $C_{24}H_{27}N_3O_6$ (M = 453,50 g).

Le rendement correspondant est de 80%.

Stade E

35 On dissout 1 g du produit obtenu au stade précédent dans 10 ml d'un mélange d'acide trifluoroacétique/eau 9/1. On agite pendant 10 minutes puis on évapore à sec le milieu réactionnel

5 tout en effectuant un entraînement au toluène. Le résidu est solubilisé dans 50 ml de chlorure de méthylène auxquels on ajoute 40 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 . On ajoute 100 ml de THF et 40 ml d'une solution aqueuse saturée de NaCl. Après décantation, on lave la phase organique avec une solution saturée de NaCl et on la sèche sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient des cristaux qui sont repris dans l'éther. Après filtration on obtient 0,82 g du composé trans-8-(2,3-dihydroxypropoxy)-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(phénylméthoxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide de formule brute $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6$ ($M = 413,43$ g).

Le rendement correspondant est de 90%.

Stade F

15 On dissout 0,6 g du produit obtenu au stade précédent dans un mélange contenant 13ml de THF 4ml d'eau et 4 ml de méthanol. On ajoute à la solution refroidie à 0°C , 0,62 g de NaIO_4 . On agite à 0°C et le produit cristallise. On verse la suspension dans l'acétate d'éthyle, on lave à l'eau et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation sous pression réduite, on obtient 53 g du composé trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-8-(2-oxoéthoxy)-2-(phénylméthoxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide de formule brute $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$.

Le rendement correspondant est de 90%.

25 Stade G

On dissout 0,52 g du produit obtenu au stade précédent dans l'éthanol. La solution est refroidie à 0°C et on ajoute quatre équivalents de NaBH_4 . On agite pendant deux heures puis on ajoute au milieu réactionnel un mélange heptane/acétate d'éthyle 1/4. 30 La phase organique est lavée avec de l'eau puis avec une solution aqueuse de NaH_2PO_4 puis séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant, on obtient 0,43 g de produit brut qui est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène contenant 10% de méthanol. Après 35 évaporation des fractions, on obtient 0,187 g de cristaux blancs du composé trans-1,2,3,5-tétrahydro-8-(2-hydroxyéthoxy)-3-oxo-2-(phénylméthoxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide

114

de formule brute $C_{20}H_{21}N_3O_5$ ($M = 383,41$ g).

Le rendement correspondant est de 38%.

Stade H

On procède comme indiqué au Stade M de l'Exemple 1 avec
5 0,18 g du produit obtenu au stade précédent, 2 ml d'éthanol,
2 ml de THF et 0,043 g de palladium sur charbon à 10%. On
obtient 0,12 g du composé trans-1,2,3,5-tétrahydro-2-hydroxy-
8-(2-hydroxyéthoxy)-3-oxo-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-
carboxamide de formule brute $C_{13}H_{15}N_3O_5$.

10 Le rendement correspondant est de 90%.

Stade I

On procède comme indiqué au stade N de l'Exemple 1 avec
0,12 g du produit obtenu au stade précédent, 3 ml de pyridine
et 159 mg du complexe pyridine- SO_3 . Le produit obtenu est
15 traité comme au Stade R de l'Exemple 12 avec 25 g de résine
Dowex. On obtient 0,15 g du composé sel disodique de trans-
1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-8-[2-(sulfooxy)éthoxy]-
1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide de formule
brute $C_{13}H_{13}N_3O_{11}S_2, 2Na$ ($M = 451,39 + 2 \times 22,99$ g).

20 LC/SM (électrospray négatif), m/z : $(M^{2-} + H)^- = 451,9$.
 $(M^{2-} + H)^- = 451,9$.

RMN du proton, DMSO- d_6 , 300 MHz, déplacement chimique et
multiplicité :

3,41 (dd) et 3,77 (d) : $N-\underline{CH_2}-CH$; 4,60 (d) : $N-CH_2-\underline{CH}$;
25 4,02 (m) et 4,10 (m) : $O-\underline{CH_2}-\underline{CH_2}$; 4,72 (s) : $\underline{CH}-CO-NH_2$; 7,40
(sl) et 7,86 (sl) : $CH-CO-\underline{NH_2}$; 6,66 (d), 6,93 (dd), 7,16 (d) :
les 3 H aromatiques.

Exemple 42

Sel de sodium de trans-8-[(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-
30 yl)méthoxy]-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-
4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide

Stade A

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 0,6 g du
produit obtenu au Stade D de l'Exemple 41, 60 mg de palladium
35 sur charbon à 10% et 20 ml d'éthanol et 3 ml de THF. On
obtient 0,46 g du composé trans-8-[(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-
4-yl)méthoxy]-1,2,3,5-tétrahydro-2-hydroxy-3-oxo-1,4-méthano-

4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide de formule brute $C_{17}H_{21}N_3O_6$ ($M = 363,37$ g).

Le rendement correspondant est de 86%.

Stade B

- 5 On procède comme au Stade N de l'Exemple 1 avec 0,46 g du produit obtenu au stade précédent, 3 ml de pyridine et 159 mg du complexe pyridine- SO_3 . On obtient un composé qui est traité comme indiqué au Stade R de l'Exemple 12 avec 25 g de résine Dowex. On obtient 0,136 g du composé sel de sodium de trans-8-[(2,2-
- 10 diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthoxy]-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide de formule brute $C_{17}H_{20}N_3O_9S.Na$ ($M = 442,43 + 22,99$ g).

Le rendement correspondant est de 93%.

LC/SM (électrospray négatif), m/z : $M^- = 442$.

- 15 RMN du proton, DMSO- d_6 à 300 MHz, déplacement chimique et multiplicité :

1,30 (s), 1,36 (s) : $(CH_3)_2-C-C$; 3,42 (dl), 3,74 (m) : $N-CH_2-CH$; 4,60 (dl) : $N-CH_2-CH$; 3,76 (m), 4,09 (dd), 3,95 (m), 4,01 (m) : $O-CH_2-CH-CH_2-O$; 4,40 (m) : $O-CH_2-CH-CH_2-O$; 4,73

20 (sl) : $CH-CO-NH_2$; 7,41 (sl), 7,87 (sl) : $CH-CO-NH_2$; 6,68 (d), 6,94 (dd), 7,16 (d) : les 3 H aromatiques.

Exemple 43

- Sel de sodium de trans-8-(2,3-dihydroxypropoxy)-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-
- 25 benzodiazépine-5-carboxamide

- On dissout 0,136 g du produit obtenu au Stade B de l'Exemple 42 dans 1,3 ml d'un mélange acide trifluoroacétique/eau 9/1 à 0°C. On agite pendant 15 minutes, puis on évapore à sec le milieu réactionnel. Le résidu est
- 30 repris dans l'éther puis filtré. On obtient 0,106 g du composé sel de sodium de trans-8-(2,3-dihydroxypropoxy)-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide de formule brute $C_{14}H_{16}N_3O_9S.Na$ ($M = 401,37$ g + 23 g).

- 35 Le rendement correspondant est de 85%.

LC/SM (électrospray négatif), m/z : $M^- = 402$.

RMN du proton, DMSO-d₆, 300 MHz, (déplacement chimique et multiplicité) :

3,43 (m) : CH₂-OH ; 4,67 : CH₂-OH ; 3,99 (m) : O-CH₂-CH-OH ;
3,82 (m) : O-CH₂-CH-OH ; 4,97 (dl) : O-CH₂-CH-OH ; 3,46 et 3,72 :
5 N-CH₂-CH-N ; 4,60 (d) : N-CH₂-CH-N ; 4,73 (s) : φ-CH-N-CO ;
6,67 (d), 6,91 (dd), 7,16 (d) : les 3 H aromatiques ; 7,41
(sl) et 7,87 (sl) : CO-NH₂.

Exemple 44

Sel de sodium de trans-3-(4-fluorophényl)-4,6,7,8-
10 tétrahydro-6-oxo-7-(sulfooxy)-5,8-méthano-5H-thiéno[2,3-
e][1,3]diazépine-4-carboxylate d'éthyle

Stade A

Dans un ballon placé sous atmosphère d'argon, on introduit
100 mg du composé 3,4-dibromo-thiophène dans 300 ml d'éther.
15 On agite et on refroidit le milieu réactionnel à -70°C puis on
introduit à l'aide d'une cannule 271 ml d'une solution 1,6M de
butyllithium dans l'éther. On agite pendant 45 minutes à
-70°C. Cette solution est introduite par cannule dans une
solution préalablement refroidie à -70°C sous atmosphère
20 d'argon de 172 mg diéthylxalate dans 250 ml d'éther contenant
un peu de THF. On agite pendant 1 heure à -70°C. Puis une
solution revenue à température ambiante, on ajoute une
solution aqueuse 1M de NaH₂PO₄, on décante et on extrait
plusieurs fois la phase aqueuse avec de l'éther. Les phases
25 organiques sont rassemblées puis séchées sur sulfate de
magnésium et filtrées. Après évaporation du solvant sous
pression réduite, on obtient 108 g du composé bromé attendu.

Le rendement correspondant est quantitatif.

Stade B

30 On dissout 108,6 g du produit obtenu au stade précédent
dans 570 ml d'éthanol et 230 ml de THF. On refroidit la
solution à -35°C et on ajoute très lentement 15,7 g de NaBH₄.
On observe un dégagement gazeux et une fois l'addition
terminée, on traite le milieu réactionnel par addition d'un
35 mélange heptane/acétate d'éthyle 4/1. Puis la solution est
versée sur une solution glacée de NaH₂PO₄ 1M et la phase
aqueuse est extraite avec un mélange heptane/acétate d'éthyle

1/4. Après décantation, on sature la phase aqueuse avec NaCl et on extrait à nouveau la phase aqueuse avec un mélange heptane/acétate d'éthyle 1/42. Les phases organiques sont rassemblées et séchées sur sulfate de magnésium puis concentrées sous pression réduite. Le résidu obtenu après évaporation est traité par 150 ml d'un mélange heptane/acétate d'éthyle 6/1 et 150 ml d'éther. La solution est refroidie à -10°C par un bain méthanol/glace afin de faire précipiter les sels de bore. Après filtration, le filtrat est purifié sur silice en éluant avec un mélange heptane/acétate d'éthyle 4/1. Après évaporation des fractions, on obtient 74,5 g du composé 4-bromo- α -hydroxy-3-thiophèneacétate d'éthyle de formule brute $C_8H_9BrO_3S$ ($M = 265,13$ g).

Le rendement correspondant est de 68%.

15 Stade C

On procède comme au Stade C de l'Exemple 27 avec 74,5 g du produit obtenu au stade précédent, 97,5 g de $(CH_3SO_2)_2O$ et 80,8 ml de triéthylamine et 395 ml de chlorure de méthylène. On obtient avec un rendement quantitatif le composé 4-bromo- α -[(méthylsulfonyl)oxy]-3-thiophèneacétate d'éthyle de formule brute $C_9H_{11}BrO_5S_2$ ($M = 343,22$ g).

Stade D

On procède comme au Stade D de l'Exemple 27 avec le produit obtenu au stade précédent, 57,8 ml de glycinate de tert-butyle, 50 ml de 2,6-lutidine, on obtient 82,3 g du composé 4-bromo- α -[[2-(1,1-diméthyléthoxy)-2-oxoéthyl]amino]-3-thiophèneacétate d'éthyle de formule brute $C_{14}H_{20}BrN_4S$ ($M = 378,29$ g).

Le rendement correspondant est de 77%.

Stade E

On procède comme au Stade E de l'Exemple 27 avec 48 g du produit obtenu au stade précédent, 24 ml d'anhydride trifluoroacétique et 22 ml de triéthylamine et 250 ml de dichlorométhane. On obtient 32,75 g du composé 4-bromo- α -[[2-(1,1-diméthyléthoxy)-2-oxoéthyl](trifluoroacétyl)amino]-3-thiophèneacétate d'éthyle de formule brute $C_{16}H_{19}BrF_3NO_5S$ ($M = 474,30$).

Le rendement correspondant est de 53%.

Stade F

On procède comme au Stade F de l'Exemple 27 avec 40 g du produit obtenu au stade précédent. 234 ml d'acide trifluoroacétique et 230 ml de dichlorométhane. On obtient 37 g
5 du composé 4-bromo- α -[(carboxyméthyl)(trifluoroacétyl)amino]-3-thiophèneacétate d'éthyle de formule brute $C_{12}H_{11}BrF_3NO_5S$ ($M = 418,19$ g).

Le rendement correspondant est quantitatif.

Stade G

10 On procède comme au Stade G de l'Exemple 27 avec 37 g du produit obtenu au stade précédent et 66 ml de $SOCl_2$. On chauffe à reflux et on agite la solution pendant une heure. Après évaporation à sec, le produit est traité toujours comme au Stade G de l'Exemple 27 par 30 g de $AlCl_3$ en solution dans 230 ml de
15 nitrométhane. On obtient 9,94 g de 3-bromo-4,5,6,7-tétrahydro-7-oxo-5-(trifluoroacétyl)-thiéno[3,2-c]pyridine-4-carboxylate d'éthyle de formule brute $C_{12}H_9BrF_3NO_4S$ ($M = 400,17$ g).

Le rendement correspondant est de 28%.

Stade H

20 On dissout 9,3 g du produit obtenu au stade précédent dans 100 ml de dichlorométhane et 88 ml de méthanol et on ajoute 0,44 g de $NaBH_4$. On agite pendant 30 minutes, puis le milieu réactionnel est versé dans une solution aqueuse 1M de NaH_2PO_4 et d'acétate d'éthyle à 0°C. La phase organique est séchée sur
25 sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient 8,73 g du composé 3-bromo-4,5,6,7-tétrahydro-7-hydroxy-5-(trifluoroacétyl)-thiéno[3,2-c]pyridine-4-carboxylate d'éthyle de formule brute $C_{12}H_{11}BrF_3NO_3S$ ($M = 402,19$ g).

30 Le rendement correspondant est de 94%.

Stade I

On procède comme au Stade H de l'Exemple 1 avec 8,73 g du produit obtenu au stade précédent, 5,67 g d'anhydride méthane sulfonique, 3,4 ml de triéthylamine, 17 ml de
35 benzylhydroxylamine et 80 ml de dichlorométhane. On obtient 5,9 g du composé trans-3-bromo-4,5,6,7-tétrahydro-7-[(phénylméthoxy)amino]-5-(trifluoroacétyl)-thiéno[3,2-

20454PC

119

c]pyridine-4-carboxylate d'éthyle de formule brute $C_{19}H_{18}BrF_3N_2O_4S$ ($M = 507,33$ g).

Le rendement correspondant est de 50%.

Stade J

5 Dans un ballon, on dissout 0,05 g du composé obtenu au stade précédent dans 1,25 ml de méthanol et 0,5 ml de THF. La solution est refroidie à 0°C et placée sous argon. On agite et on ajoute 0,007 g de $NaBH_4$ et 0,013 g de $CaCl_2$ en poudre. Une fois le dégagement gazeux terminé, le milieu réactionnel est
10 versé sur une solution 1M de NaH_2PO_4 ; la phase aqueuse est extraite par un mélange heptane/acétate d'éthyle 1/2 à 0°C plusieurs fois. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, puis concentrées sous pression réduite. On obtient 44 mg de produit brut qui sont purifiés par
15 chromatographie sur silice en éluant avec un mélange heptane/acétate d'éthyle 1/ 2. Après évaporation des solvants, on obtient 14,6 mg du composé trans-3-bromo-4,5,6,7-tétrahydro-7-[(phénylméthoxy) amino]-thiéno[3,2-c]pyridine-4-carboxylate d'éthyle de formule brute $C_{17}H_{19}BrN_2O_3S$ ($M = 411,32$ g).

20 Le rendement correspondant est de 36%.

Stade K

On procède comme au Stade K de l'Exemple 1 avec 4,5 g du produit obtenu au stade précédent, 2,84 ml de triéthylamine, et 0,6 ml de diphosgène et 1215 ml d'acétonitrile. On obtient
25 328 mg du composé tans-3-bromo-4,6,7,8-tétrahydro-6-oxo-7-(phénylméthoxy)-5,8-méthano-5H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-4-carboxylate d'éthyle de formule brute $C_{18}H_{17}BrN_2O_4S$ ($M = 437,32$ g).

Le rendement correspondant est de 7,6%.

Stade L

30 On procède comme au Stade M de l'Exemple 19 avec 308 mg du composé obtenu au stade précédent, 2,86 ml d'une solution 2M de Na_2CO_3 , 71,8 mg de $Pd(P\phi_3)_4$ et 148,2 mg d'acide 4-fluorophényl boronique et 15,24 ml de toluène. On obtient 109 mg du composé trans-3-(4-fluorophényl)-4,6,7,8-tétrahydro-
35 6-oxo-7-(phénylméthoxy)-5,8-méthano-5H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-4-carboxylate d'éthyle de formule brute $C_{24}H_{23}FN_2O_4S$ ($M = 452,52$ g).

20454PC

120

Le rendement correspondant est de 34%.

Stade M

On procède comme indiqué au Stade M de l'Exemple 1 avec 50 mg du produit obtenu au stade précédent, 50 mg de palladium sur charbon à 30% et 0,8 ml de méthanol et 2 ml de THF. On obtient avec un rendement quantitatif le composé Trans-3-(4-fluorophényl)-4,6,7,8-tétrahydro-7-hydroxy-6-oxo-5,8-méthano-5H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-4-carboxylate d'éthyle de formule brute $C_{17}H_{15}FN_2O_4S$ ($M = 362,38$ g).

Stade N

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec le composé obtenu au stade précédent et 53 mg du complexe pyridine- SO_3 et 0,8 ml de pyridine. Le produit obtenu est traité comme au Stade R de l'Exemple 12 avec 15 g de résine Dowex. On obtient 15,4 mg du composé sel de sodium de trans-3-(4-fluorophényl)-4,6,7,8-tétrahydro-6-oxo-7-(sulfooxy)-5,8-méthano-5H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-4-carboxylate d'éthyle de formule brute $C_{17}H_{14}FN_2O_7S_2,Na$ ($M = 464,43$ g).

Le rendement correspondant est de 30%.

LC/SM (électrospray négatif), m/z : $M^- = 441$.

RMN du proton, D_2O , 300 MHz, déplacement chimique et multiplicité :

0,95 (t) : $CO-O-CH_2-\underline{CH_3}$; 3,97 (m) : $CO-O-\underline{CH_2}-CH_3$; 3,58 (dl), 3,79 (dl) : $N-\underline{CH_2}-CH-C=$; 5,07 (sl) : $N-CH_2-\underline{CH}-C=$; 5,45 (s) : $N-\underline{CH}-C=$; 7,17 (m) et 7,31 (m) : les 4 H aromatiques du noyau fluoré ; 7,35 (s) : $S-\underline{CH}=$.

Exemple 45

Sel de sodium de trans-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-phényl-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxamide

Stade A

Dans un ballon, on dissout 54,2 mg du produit obtenu au Stade K de l'Exemple 1 dans 2 ml de dichlorométhane en présence de 40,6 mg d'acide phényl boronique. On obtient une suspension à laquelle on ajoute 45 mg de $Cu(OAc)_2$ et 2 μl de pyridine et 125 mg de tamis 4 Å. On agite à 20°C pendant 3h30 puis le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu

20454PC

121

obtenu est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène/acétone/triéthylamine 95/5/0,1%. On obtient 33 mg du composé Trans-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-phényl-5-(phénylméthoxy)- 4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle de formule brute $C_{22}H_{20}N_4O_4$ (M = 404,43 g).

Le rendement correspondant est de 50%.

Stade B

On procède comme au Stade A de l'Exemple 7 avec 81 mg du produit obtenu au stade précédent, 1,7 ml de dioxanne, 1,7 ml d'eau et 0,22 ml de soude 1N. On obtient 70 mg du composé trans-acide 2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-phényl-5-(phénylméthoxy)- 4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylique de formule brute $C_{21}H_{18}N_4O_4$ (M = 390,4 g).

Le rendement correspondant est de 89,5%.

Stade C

On procède comme au Stade B de l'Exemple 7 avec 70 mg du produit obtenu au stade précédent, 2,8 ml de DMF, 114 mg de BOP, 37 mg de HOBT, 20 mg de NH_4Cl et 125 μl de DIPEA. On obtient 67,5 mg du composé trans-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-phényl-5-(phénylméthoxy)- 4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxamide de formule brute $C_{21}H_{19}N_5O_3$ (M = 389,42 g).

Le rendement correspondant est de 95%.

Stade D

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 67,5 mg du produit obtenu au stade précédent, 5 ml de méthanol, 4 ml de THF, et 60 mg de palladium sur charbon à 30%. On obtient 48 mg du composé trans-2,5,6,8-tétrahydro-5-hydroxy-6-oxo-2-phényl-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxamide de formule brute $C_{14}H_{13}N_5O_3$ (M = 299,29 g).

Le rendement correspondant est de 92%.

Stade E

On procède comme au Stade N de l'Exemple 1 avec 48 mg du produit obtenu au stade précédent, 5 ml de pyridine, 77 mg du complexe pyridine- SO_3 . Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/éthanol/ triéthylamine 6/4/0,1%. On obtient

50 mg du composé Sel de triéthylammonium de trans-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-phényl-5-(sulfooxy)- 4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxamide de formule brute $C_{20}H_{28}N_6O_6S, C_6H_{15}N$ ($M = 480,55$ g).

5 Le rendement correspondant est de 64%.

Stade F

On procède comme au Stade R de l'Exemple 12 avec 50 mg du produit obtenu au stade précédent et 35 g de résine Dowex. On obtient 34 mg du composé sel de sodium de trans-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-phényl-5-(sulfooxy)- 4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxamide de formule brute $C_{14}H_{12}N_5O_6S, Na$ ($M = 401,34$ g).

Le rendement correspondant est de 81%.

LC/SM (électrospray négatif), m/z : $M^- = 378$.

15 RMN du proton, D_2O à 300 MHz, déplacement chimique et multiplicité :

3,45 (d), 3,83 (dd) : $N-\underline{CH_2}-CH-C=$; 5,07 (d) : $N-CH_2-\underline{CH}-C=$; 5,35 (s) : $N-\underline{CH}-C=-C=$; 7,43 (tl), 7,54 (tl), 7,65 (dl), 8,28 (s) : les 5 H du noyau aromatique.

20 Exemple 46

Sel de sodium de 1,4,5,8-tétrahydro-1-phényl-5-(sulfooxy)-6H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-6-one

Stade A

Dans un ballon, on dissout 5,51 g du produit obtenu au Stade A1 de l'Exemple 2 dans 100 ml d'éthanol. On ajoute 2,23 ml de phényl hydrazine puis on agite la solution pendant une heure à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous vide. On obtient 6,71 g du composé 3,5-dioxo-4-[(2-phénylhydrazino)méthylène]-1-pipéridinecarboxylate de 1,1-diméthyléthyle avec un rendement quantitatif.

Stade B

On dissout 6,71 g du produit obtenu au stade précédent dans 145 ml d'acide acétique. On chauffe à reflux cette solution pendant une heure puis on évapore l'acide acétique. On rajoute du toluène au résidu et on évapore à nouveau. On obtient 7,3 g de produit brut qui est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène/acétone 95/5.

123

On obtient 1,82 g du composé 1,4,5,7-tétrahydro-4-oxo-1-phényl-6H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-6-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle de formule brute $C_{17}H_{19}N_3O_3$ ($M = 313,36$ g).

Le rendement correspondant est de 28%.

5 Stade C

On mélange 300 mg du produit obtenu au stade précédent dans 10 ml d'éthanol. On ajoute 3 ml de dichlorométhane puis 115 mg de $NH_2O-CH_2-CH-CH_2-HCl$ et 0,23 ml de pyridine. On agite à 20°C pendant 3 heures puis on dilue le milieu réactionnel avec du
10 dichlorométhane. La solution est lavée à l'eau et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. On obtient 355 mg du composé 1,4,5,7-tétrahydro-1-phényl-4-[(2-propényloxy)imino]-6H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-6-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle de formule
15 brute $C_{20}H_{24}N_4O_3$ ($M = 368,44$ g).

Le rendement correspondant est quantitatif.

Stade D

On dissout 0,355 g du produit obtenu au stade précédent dans 5 ml d'acide acétique. On refroidit la solution à 10°C et
20 on ajoute en plusieurs fois 500 mg de $NaBH_3CN$. On agite pendant 5 heures à température ambiante puis le milieu réactionnel est dilué avec 150 ml d'acétate d'éthyle. Le milieu est refroidi à 0°C avant d'être neutralisé par 35 ml d'une solution de soude 2N. On agite encore 15 minutes à 0°C et on extrait à l'acétate
25 d'éthyle. Les phases organiques sont lavées par des solutions aqueuses de soude 1N puis séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation sous pression réduite du solvant, on obtient 360 mg de produit brut qui sont purifiés par chromatographie sur silice en éluant avec un mélange chlorure de
30 méthylène/acétone 95/5. Après évaporation des solvants, on obtient 310 mg du composé 1,4,5,7-tétrahydro-1-phényl-4-[(2-propényloxy)amino]-6H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-6-carboxylate de 1,1-diméthyléthyle de formule brute $C_{20}H_{26}N_4O_3$ ($M = 370,46$ g).

Le rendement correspondant est de 86%.

35 Stade E

On procède comme au Stade I de l'Exemple 1 avec 305 mg du produit obtenu au stade précédent, 3 ml d'acétate d'éthyle,

20454PC

124

3 ml d'une solution d'HCl 5,5M dans l'acétate d'éthyle. On obtient 256 mg du composé Dichlorure de 4,4,6,7-tétrahydro-1-phényl-4-[(2-propényloxy) amino]-1H-pyrazolo[3,4-c]pyridine de formule brute $C_{15}H_{18}N_4O, 3HCl$ ($M = 379,72$ g).

5 Le rendement correspondant est de 90%.

Stade F

On procède comme au Stade K de l'Exemple 1 avec 197 mg du produit obtenu au stade précédent, 32 ml d'acétonitrile, 0,44 ml de triéthylamine, et 40 μ l de diphosgène. On obtient
10 76 mg du composé 1,4,5,8-tétrahydro-1-phényl-5-(2-propényloxy)-6H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-6-one de formule brute $C_{16}H_{16}N_4O_2$ ($M = 296,33$ g).

Le rendement correspondant est de 49%.

Stade G

15 On procède comme au Stade G de l'Exemple 18 avec 71 mg du dérivé obtenu au stade précédent. 7 ml de dichlorométhane, 35 μ l d'acide acétique et 139 mg de $Pd(P\phi_3)_4$. Le produit obtenu est ensuite traité par 8 ml de pyridine et 153 mg du complexe pyridine- SO_3 . On obtient 136 mg du composé sel de 1-propényltriphénylphosphonium de 1,4,5,8-tétrahydro-1-phényl-5-(sulfooxy)-6H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-6-one de
20 formule brute $C_{21}H_{20}P, C_{13}H_{11}N_4O_5S$ ($M = 638,69$ g).

Le rendement correspondant est de 71,8%.

Stade H

25 On procède comme au Stade R de l'Exemple 12 avec 136 mg du produit obtenu au stade précédent et 45 g de résine Dowex. On obtient 67 mg du composé sel de sodium de 1,4,5,8-tétrahydro-1-phényl-5-(sulfooxy)-6H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-6-one de formule brute $C_{13}H_{11}N_4NaO_5S$ ($M = 358,31$ g).

30 Le rendement correspondant est de 88%.

LC/SM (électrospray négatif), m/z : $M^- = 335$ et $(2M+H)^- = 671$.

RMN du proton, D_2O , 300 MHz, déplacement chimique et multiplicité :

5,04 (d) : $N-CH_2-\underline{CH}-C=$; 3,48 (d) et 3,84 (dd) : $N-\underline{CH_2}-CH-C=$; 4,48 et 4,74 : $N-\underline{CH_2}-C=$; 7,50 (m), 7,57 (m), 7,45 (m) : les 5 H du noyau aromatique ; 7,85 (s) : $N=\underline{CH}-C=$.

35

Exemple 47

Sel de sodium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-1-phényl-5-(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxamide

5 Stade A

On procède comme au Stade C de l'Exemple 1 avec 312 mg du produit obtenu au Stade B de l'Exemple 46, 20 ml de méthanol et 38 mg de NaBH₄. On obtient 312 mg du composé 1,4,5,7-tétrahydro-4-hydroxy-1-phényl-6H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-6-carboxylate de 10 1,1-diméthyléthyle de formule brute C₁₆H₂₁N₃O₃ (M = 315,38 g).

Le rendement correspondant est de 99%.

Stade B

On procède comme au Stade G de l'Exemple 1 avec 160 mg du produit obtenu au stade précédent, 4 ml de THF anhydre et 15 0,89 ml d'une solution 1,7M de tert-butyllithium dans le pentane et en présence d'un courant gazeux de CO₂. Le produit obtenu est ensuite acidifié par HCl 2N puis traité par du diazométhane et l'on obtient 115 mg du composé 1,4,5,7-tétrahydro-4-hydroxy-1-phényl-6H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-6,7-20 dicarboxylate de 6-(1,1-diméthyléthyle) et de 7-méthyle de formule brute C₁₉H₂₃N₃O₅ (M = 373,41 g).

Le rendement correspondant est de 60%.

Stade C

On procède comme au Stade H de l'Exemple 1 avec 157 mg du produit obtenu au stade précédent, 5 ml de dichlorométhane, 25 90 µl de triéthylamine, 110 mg de MS₂O et 156 mg de benzylhydroxylamine. On obtient 102 mg du composé 1,4,5,7-tétrahydro-1-phényl-4-[(phénylméthoxy)amino]-6H-pyrazolo[3,4-c]pyridine-6,7-dicarboxylate de 6-(1,1-diméthyléthyle) et de 30 7-méthyle de formule brute C₂₆H₃₀N₄O₅ (M = 478, 55 g).

Le rendement correspondant est de 50,6%.

Stade D

On procède comme au Stade I de l'Exemple 1 avec 102 mg du produit obtenu au stade précédent, 1 ml d'acétate d'éthyle, 35 1 ml de méthanol et 1 ml d'une solution HCl 5,5M dans l'acétate d'éthyle. On obtient 91 mg du composé dichlorhydrate de 4,5,6,7-tétrahydro-1-phényl-4-[(phénylméthoxy)amino]-1H-

pyrazolo[3,4-c]pyridine-7-carboxylate de méthyle de formule brute $C_{21}H_{22}N_4O_3 \cdot 3HCl$ ($M = 487,82$ g).

Stade E

On procède comme au Stade K de l'Exemple 1 avec 90 mg du composé obtenu au stade précédent, 10 ml d'acétonitrile, 150 ml de triéthylamine, 14 μ l de diphosgène. On obtient 72 mg du composé trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-1-phényl-5-(phénylméthoxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle de formule brute $C_{22}H_{20}N_4O_4$ ($M = 404,43$ g).

Le rendement correspondant sur les deux stades D et E est de 84%.

Stade F

On procède comme au Stade A de l'Exemple 7 avec 72 mg du produit obtenu au stade précédent, 1,5 ml de dioxanne, 1,5 ml d'eau et 0,2 ml d'une solution de soude 1N. On obtient 69 mg du composé trans-acide 4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-1-phényl-5-(phénylméthoxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylique de formule brute $C_{21}H_{18}N_4O_4$ ($M = 390,4$ g).

Le rendement correspondant est de 99%.

Stade G

On procède comme au Stade D de l'Exemple 7 avec 68 mg du produit obtenu au stade précédent, 2 ml de DMF, 112 mg de BOP, 36 mg de HOBT, 20 mg de NH_4Cl et 123 μ l de DIPEA. On obtient 50 mg du composé trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-1-phényl-5-(phénylméthoxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxamide de formule brute $C_{21}H_{19}N_5O_3$ ($M = 389,42$ g).

Le rendement correspondant est de 72%.

Stade H

On procède comme au Stade M de l'Exemple 1 avec 50 mg du composé obtenu au stade précédent, 5 ml de méthanol, 95 mg de palladium sur charbon à 10% et 4 ml de THF. On obtient 36,8 mg du composé trans-4,5,6,8-tétrahydro-5-hydroxy-6-oxo-1-phényl-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxamide de formule brute $C_{14}H_{13}N_5O_3$ ($M = 299,29$ g).

Le rendement correspondant est de 95%.

Stade I

On procède comme au Stade N de l'Exemple 1 avec 36,8 mg du produit obtenu au stade précédent, 5 ml de pyridine, 60 mg du complexe pyridine-SO₃. Le produit obtenu est traité comme
5 indiqué au Stade R de l'Exemple 12 avec 25 g de résine Dowex. On obtient 24 mg du composé sel de sodium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-1-phényl-5-(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxamide de formule brute C₁₄H₁₂N₅O₆S,Na (M = 401,34 g).

10 Le rendement correspondant est de 48%.

LC/SM (électrospray négatif), m/z : M⁻ = 378. (2M + Na)⁻ = 779.

RMN du proton, D₂O, 300 MHz, déplacement chimique et multiplicité :

3,40 (d), 3,76 (dd) : N-CH₂-CH=C= ; 5,07 (d) : N-CH₂-CH=C= ;
15 5,62 (s) : N-CH-C= ; 7,50 (m), 7,55 (m), 7,44 (m) : les 5 H du noyau aromatique.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

20 Activité in vitro, méthode des dilutions en milieu liquide

On prépare une série de tubes dans lesquels on répartit la même quantité de milieu nutritif stérile. On distribue dans chaque tube des quantités croissantes du produit à étudier, puis chaque tube estensemencé avec une souche bactérienne. Après
25 incubation de vingt-quatre heures à l'étuve à 37°C, l'inhibition de la croissance est appréciée par transillumination, ce qui permet de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) exprimées en µg/ml.

30 On effectue ainsi des tests avec les produits de l'invention suivants :

- le sel de triéthylammonium de 5,6-dihydro-6-oxo-N²-phényl-5(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-2,8(8H)-dicarboxamide (A),
- 35 - le sel de sodium de 4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine - 1-carboxamide (B),
- le sel de sodium de 1,4,5,8-tétrahydro-1-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-5-(sulfooxy)-6H-4,7-

- méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-6-one (C),
- le sel de sodium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-2-(2-méthylphényl)-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide (D),
 - 5 - le sel de sodium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-2-[2-(trifluorométhyl)phényl]-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide (E),
 - le sel de sodium de trans-2-(2-éthylphényl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide (F),
 - 10 - le sel de sodium de trans-8-(2,3-dihydroxypropoxy)-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide (G),
 - le sel de sodium de trans-3-(4-fluorophényl)-4,6,7,8-tétrahydro-6-oxo-7-(sulfooxy)-5,8-méthano-5H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-4-carboxylate d'éthyle (H),
 - 15 - le sel de sodium de trans-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-phényl-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxamide (I),
 - 20 - le sel de sodium de 1,4,5,8-tétrahydro-1-phényl-5-(sulfooxy)-6H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-6-one (J),
 - le sel de sodium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-1-phényl-5(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxamide (K).
 - 25

Ces composés ont les activités regroupées dans le tableau suivant :

Gram-positif CMI µg/ml à 24 heures		Composés
S. aureus SG511	0,3 - 40	A à K
E. faecium M 78 L	2,5 - 80	A et C à K
S. pyogenes A561	< 0,15 - 2,5	A à K
Gram-négatif CMI µg/ml à 24 heures		
E. coli UC1894	< 0,15 - 2,5	B à G
E. coli 250HT7	0,3 - 80	B, C, F, G
E. cloacae 1321E	< 0,15 - 10	B et D à G
E. coli K 12	1,2 - 10	A et H à K
E. coli DB 10	< 0,15 - 2,5	A et H à K

Les composés selon l'invention montrent donc une activité anti-bactérienne.

II/ ACTIVITE INHIBITRICE DE β -LACTAMASES

5 Les composés de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables présentent des activités inhibitrices marquées contre les β -lactamases de diverses souches bactériennes et ces propriétés thérapeutiquement intéressantes peuvent être déterminées in vitro sur des β -
10 lactamases isolées :

A. Préparation des β -lactamases Tem-1 et P99

Les β -lactamases sont isolées à partir de souches bactériennes résistantes aux pénicillines et aux
15 céphalosporines (Tem1 et P99 sont respectivement produites par *E.coli* 250HT21 et *E.Cloacae* 293HT6).

Les bactéries sont cultivées dans du bouillon cœur-cerveille à 37 g/l(DIFCO), à 37°C. Elles sont récoltées en fin de phase exponentielle, refroidies et centrifugées. Les culots
20 bactériens sont repris dans du tampon Phosphate de sodium 50 mM, pH 7.0 et à nouveau centrifugés. Les bactéries sont reprises dans deux volumes de ce même tampon et lysées au moyen d'une French-Press maintenue à 4°C. Après une centrifugation 1h à 100000G, à 4°C, les surnageants contenant la fraction soluble
25 des extraits bactériens sont récupérés et congelés à -80°C.

B. Détermination de l'activité β -lactamases

La méthode utilise comme substrat la Nitrocéfine (OXOID), céphalosporine chromogène, dont le produit
30 d'hydrolyse par les Beta-lactamases est rouge et absorbe à 485 nm. L'activité β -lactamase est déterminée en cinétique par la mesure de la variation d'absorbance à 485 nm résultant de l'hydrolyse du substrat sur un spectrophotomètre de plaques (Spectra Max Plus de Molecular Devices). Les expériences se
35 font à 37°C. La quantité d'enzyme a été normalisée et les mesures se font en vitesse initiale.

C. Détermination de l'activité inhibitrice des β -lactamases

Deux mesures sont effectuées, sans préincubation et avec préincubation de l'enzyme et de l'inhibiteur (5 mn), afin de tester l'irréversibilité de la réaction. Les produits sont testés à 6 ou 8 concentrations en duplicate. Le mélange réactionnel contient 100 μ M de Nitrocéfine et du tampon phosphate de sodium 50 mM pH 7.0.

D. Calculs des CI50

Les Vitesses d'hydrolyse sont mesurées avec et sans inhibiteur. On détermine la concentration d'inhibiteur qui inhibe de 50% la réaction d'hydrolyse de la Nitrocéfine par l'enzyme (CI50). Le traitement des données est réalisé à l'aide du logiciel GraFit (Erathycus Software).

EXEMPLE n°	CI ₅₀ nM/TEM1	CI ₅₀ nM/P99
28	33	25
38	59	19
37	41	21
40	11	12
42	15	44
18	5	13
41	9	29
19	5	16
21	7	69
33	56	17
24	2	10
25	2	6
26	1	6
46	5	80
7	1	14
44	34	2
11	11	39
10	12	18
47	12	3
5	13	17
4	34	7
45	1	12
2	16	20
3	2	11
1	3	5
9	60	50

CI₅₀ après 5 mn de pré incubation avec l'enzyme.

Exemples de composition pharmaceutique :

1) On a préparé une composition pharmaceutique pour
5 injection dont les ingrédients sont les suivants :

- composé de l'exemple 500 mg
- excipient aqueux stérile q.s.p. 10 ml

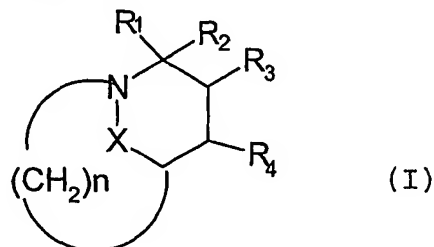
2) On a préparé une composition pharmaceutique
10 (lyophilisat) pour injection renfermant :

- d'une part : composé de l'exemple 500 mg
- d'autre part : Céfotaxime 1 g
- excipient aqueux stérile q.s.p 5 ml

Les deux principes actifs peuvent, si désiré, être
15 introduits séparément dans deux ampoules ou flacons distincts.

REVENDICATIONS

1) Composé de formule générale, ou l'un de ses sels avec une base ou un acide :



dans laquelle :

a) ou bien R1 représente un atome d'hydrogène, un radical COOH, COOR, CN, (CH₂)_n.R₅, CONR₆R₇ ou $\begin{matrix} \text{NR}_6 \\ \text{C} \\ \text{NHR}_7 \end{matrix}$;

15 R est choisi dans le groupe constitué par un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical pyridyle, un radical -CH₂-alkényle renfermant au total de 3 à 9 atomes de carbone, un groupe (poly)alkoxyalkyle renfermant 1 à 4 atomes d'oxygène et 3 à 10 atomes de carbone, 20 un radical aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 11 atomes de carbone, le noyau du radical aryle ou aralkyle étant éventuellement substitué par un radical OH, NH₂, NO₂, alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de 25 carbone, alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou par un ou plusieurs atomes d'halogène,

R₅ est choisi dans le groupe constitué par un radical COOH, CN, OH, NH₂, CO-NR₆R₇, COOR, OR, R étant défini comme ci-dessus,

30 R₆ et R₇ sont individuellement choisis dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone et aralkyle renfermant de 7 à 11 atomes de carbone et 35 un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone substitué par un radical pyridyle,

n' est égal à 1 ou 2,

R₃ et R₄ forment ensemble un phényle ou un hétérocycle à

caractère aromatique à 5 ou 6 sommets renfermant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, substitué par un ou plusieurs groupements R', R' étant choisi dans le groupe constitué par les radicaux

- 5 - (O)_a-(CH₂)_b-(O)_a-CONR₆R₇, - (O)_a-(CH₂)_b-OSO₃H, - (O)_a-(CH₂)_b-SO₃H,
 - (O)_a-SO₂R, - (O)_a-SO₂-CHAl₃, - (O)_a-(CH₂)_b-NR₆R₇,
 - (O)_a-(CH₂)_b-NH-COOR, - (CH₂)_b-COOH, - (CH₂)_b-COOR, -OR'', OH,
 - (CH₂)_b- phényle et - (CH₂)_b - hétérocycle à caractère aromatique
 à 5 ou 6 sommets renfermant de 1 à 4 hétéroatomes choisis
 10 parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le phényle et
 l'hétérocycle étant éventuellement substitués par un ou
 plusieurs halogènes, alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de
 carbone, alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou CF₃,
 R, R₆ et R₇ étant tels que définis précédemment, R'' étant
 15 choisi dans le groupe constitué par les radicaux alkyles
 renfermant de 1 à 6 atomes de carbone substitués par un ou
 plusieurs radicaux hydroxy, hydroxy protégés, oxo, halogène ou
 cyano, a étant égal à 0 ou 1 et b étant un entier de 0 à 6,
 étant entendu que lorsque R' est OH, R₁ représente le radical
 20 CONR₆R₇ dans lequel R₆ ou R₇ est un alkoxy renfermant de 1 à 6
 atomes de carbone

b) ou bien R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (CH₂)_{n'}R₅, n' étant égal à 0, 1 ou 2 et R₅ étant tel que défini ci-dessus,

- 25 et R₁ et R₃ forment ensemble un phényle ou un
 hétérocycle substitué, tel que défini ci-dessus,

dans les deux cas a) et b)

R₂ est choisi dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un atome d'halogène et les radicaux R, S(O)_mR,

- 30 OR, NHCOR, NHCOOR et NHSO₂R, R étant tel que défini
 précédemment et m étant égal à 0, 1 ou 2,

X représente un groupement divalent -C(O)-B- relié à l'atome d'azote par l'atome de carbone,

- B représente un groupement divalent -O-(CH₂)_{n''}- lié au
 35 carbonyle par l'atome d'oxygène, un groupement -NR₈-(CH₂)_{n''}- ou
 -NR₈-O-relié au carbonyle par l'atome d'azote, n'' est égal à 0
 ou 1 et R₈ est choisi dans le groupe constitué par un atome

d'hydrogène, un radical OH, R, OR, Y, OY, Y₁, OY₁, Y₂, OY₂, Y₃, O-CH₂-CH₂-S(O)_m-R, SiRaRbRc et OSiRaRbRc, Ra, Rb et Rc représentant individuellement un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical
5 aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone, et R et m étant définis comme précédemment,

Y est choisi dans le groupe constitué par les radicaux COH, COR, COOR, CONH₂, CONHR, CONHOH, CONHSO₂R, CH₂COOH, CH₂COOR, CHF-COOH, CHF-COOR, CF₂-COOH, CF₂-COOR, CN, CH₂CN, CH₂CONHOH,
10 CH₂CONHCN, CH₂tétrazole, CH₂tétrazole protégé, CH₂SO₃H, CH₂SO₂R, CH₂PO(OR)₂, CH₂PO(OR)(OH), CH₂PO(R)(OH) et CH₂PO(OH)₂,

Y₁ est choisi dans le groupe constitué par les radicaux SO₂R, SO₂NHCOH, SO₂NHCOR, SO₂NHCOOR, SO₂NHCONHR, SO₂NHCONH₂ et SO₃H,

Y₂ est choisi dans le groupe constitué par les radicaux
15 PO(OH)₂, PO(OR)₂, PO(OH)(OR) et PO(OH)(R),

Y₃ est choisi dans le groupe constitué par les radicaux tétrazole, tétrazole substitué par le radical R, squarate,

NH ou NR tétrazole, NH ou NR tétrazole substitué par le radical R, NHSO₂R et NRSO₂R, CH₂ tétrazole et CH₂ tétrazole
20 substitué par le radical R, R étant défini comme ci-dessus,

n est égal à 1 ou 2.

2) Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que n est égal à 1.

25

3) Composé selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce que R₂ représente un atome d'hydrogène.

4) Composé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R₃ et R₄ forment ensemble un phényle substitué ou un hétérocycle substitué.
30

5) Composé selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'hétérocycle substitué est un thiényle substitué ou un pyrazolyle substitué par un ou plusieurs des substituants définis dans la revendication 1.
35

6) Composé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que R_1 est choisi dans le groupe constitué par l'atome d'hydrogène et les groupements COOCH_3 , COOC_2H_5 , CONH_2 , CONHCH_3 et CONHOCH_3 .

5

7) Composé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que B représente un groupement $-\text{NR}_8-(\text{CH}_2)_n$ dans lequel n est égal à 0.

10

8) Composé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que R_8 est un groupement OY dans lequel Y est choisi parmi les groupements CH_2COOH , CH_2COOR , CHF-COOH , CHF-COOR , $\text{CF}_2\text{-COOH}$, $\text{CF}_2\text{-COOR}$, CN , CH_2CN , CH_2CONHOH , CH_2CONHCN , $\text{CH}_2\text{tétrazole}$, $\text{CH}_2\text{tétrazole protégé}$, $\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}$, $\text{CH}_2\text{PO(OR)}_2$, $\text{CH}_2\text{PO(OR)(OH)}$, $\text{CH}_2\text{PO(R)(OH)}$ et $\text{CH}_2\text{PO(OH)}_2$ ou OY_1 dans lequel Y_1 est choisi parmi les groupements SO_2R , SO_2NHCOR , SO_2NHCOOR , $\text{SO}_2\text{NHCONHR}$ et SO_3H , R étant tel que défini à la revendication 1.

15

9) Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que R' est choisi dans le groupe constitué par $-\text{O-CH}_2\text{-CHOH-CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-COO}_2\text{H}_5$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Phényl}$, $-\text{CH}_2\text{-Phényl}$, $-\text{O-CO-NHPhényl}$, $-\text{O-CO-NHC}_2\text{H}_5$, $-\text{O-SO}_2\text{-CF}_3$, $-\text{O-(CH}_2)_2\text{-O-SO}_3\text{H}$, $-\text{O-(CH}_2)_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-COOH}$, $-\text{O-CH}_2\text{-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)}$, $-\text{CO-NH}_2$, $-\text{CO-NH Phenyl}$, $-\text{CH}_2\text{-(p-OCH}_3\text{ Phényl)}$ et Phényl éventuellement substitué par CH_3 , C_2H_5 , F et CF_3 .

20

25

10) Composés de formule (I), telle que définie à la revendication 1, dont les noms suivent :

30

- le sel de triéthylammonium de 5,6-dihydro-6-oxo-N²-phényl-5(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-2,8(8H)-dicarboxamide,

- le sel de sodium de 4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-1-carboxamide,

35

- le sel de sodium de 1,4,5,8-tétrahydro-1-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-5-(sulfooxy)-6H-4,7-

méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-6-one,

- le sel de sodium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-2-(2-méthylphényl)-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide,

5 - le sel de sodium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-2-[2-(trifluorométhyl)phényl]-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide,

- le sel de sodium de trans-2-(2-éthylphényl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide,

10 - le sel de sodium de trans-8-(2,3-dihydroxypropoxy)-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide,

- le sel de sodium de trans-3-(4-fluorophényl)-4,6,7,8-tétrahydro-6-oxo-7-(sulfooxy)-5,8-méthano-5H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-4-carboxylate d'éthyle,

15 - le sel de sodium de trans-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-phényl-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxamide,

20 - le sel de sodium de 1,4,5,8-tétrahydro-1-phényl-5-(sulfooxy)-6H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-6-one,

- le sel de sodium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-1-phényl-5(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxamide,

25 - le sel de triéthylammonium de trans-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-(phénylméthyl)-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle,

30 - le sel de triéthylammonium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-1-(2-phényléthyl)-5-(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle,

- le sel de triéthylammonium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-8-(méthoxycarbonyl)-6-oxo-5-(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-1-acétate d'éthyle,

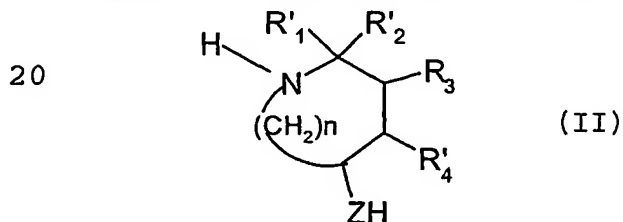
35

- le sel de triéthylammonium de trans-5,6-dihydro-8-(méthoxycarbonyl)-6-oxo-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-2(8H)-acétate d'éthyle,
- 5 - le sel de di-(triéthylammonium) de l'acide trans-5,6-dihydro-8-(méthoxycarbonyl)-6-oxo-5-sulfooxy-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-2(8H)-acétique,
- le sel de pyridinium de trans-1-(aminocarbonyl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle,
- 10 - le sel de pyridinium de trans-2-(aminocarbonyl)-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][diazépine-8-carboxylate de méthyle,
- 15 - le sel de sodium de trans-2-(4-fluorophényl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle,
- le sel de sodium de trans-2(aminocarbonyl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle,
- 20 - le sel de sodium de trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-9-[[(phénylamino) carbonyl] oxy]-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle,
- 25 - le sel de sodium de trans-1,2,3,5-tétrahydro-N-méthoxy-8-[(2 méthoxyéthoxy)méthoxy]-3-oxo-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide,
- le sel de sodium de trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-8-[[(phénylamino) carbonyl] oxy]-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle,
- 30 - le sel de sodium de trans-8-[[(éthylamino) carbonyl] oxy]-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle,
- 35 - le sel de sodium de trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-8-[[trifluorométhyl]sulfonyl]oxy]-1,4-

- méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle,
- le sel disodique de trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-8-[2-(sulfooxy)éthoxy]-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide,
 - 5 - le sel de sodium de trans-8-[(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)méthoxy]-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide.
 - Sel de triéthylammonium de trans-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-(2-phényléthyl)-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle.

11) Procédé de préparation d'un composé selon l'une des
15 revendications 1 à 10, caractérisé en ce qu'il comporte :

a) une étape au cours de laquelle on fait réagir, avec un agent de carbonylation, le cas échéant en présence d'une base, un composé de formule (II) :



dans laquelle :

25 a) ou bien R'1 représente un atome d'hydrogène, un radical CN, COOH protégé, COOR9, (CH2)n.R'5, CONR6R7, $\begin{matrix} \text{NR}_6 \\ \text{C} \\ \text{NHR}_7 \end{matrix}$;

R9 est choisi dans le groupe constitué par un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement
30 substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical pyridyle, un radical -CH2-alkényle renfermant au total de 3 à 9 atomes de carbone, aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 11 atomes de carbone, le noyau du radical aryle ou aralkyle étant éventuellement
35 substitué par un radical NO2, OH protégé, NH2 protégé, alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou par un ou plusieurs atomes d'halogène,

R'5 est choisi dans le groupe constitué par un radical

OH protégé, CN, NH₂ protégé, CO-NR₆R₇, COOH protégé, COOR₉, OR₉, R₉ étant défini comme ci-dessus,

n', R₆ et R₇ sont tels que définis à la revendication 1,

R₃ et R'₄ forment ensemble un phényl ou un hétérocycle à caractère aromatique à 5 ou 6 sommets renfermant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements R₁₀, R₁₀ étant choisi dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène et les radicaux alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone substitué par un ou plusieurs radicaux hydroxy, oxo, halogène ou cyano, ou par un radical alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone, halogène, OH protégé, -OR, OR'', R'' étant tel que défini précédemment, -(CH₂)_b-phényle ou -(CH₂)_b-hétérocycle, éventuellement substitué, tel que défini dans les revendications 1 à 10,

b) ou bien R'₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupement (CH₂)_{n'}R'₅, n' étant égal à 0, 1 ou 2 et R'₅ étant tel que défini ci-dessus,

et R'₁ et R₃ forment ensemble un phényle ou un hétérocycle éventuellement substitué, tel que défini ci-dessus pour R₃ et R'₄,

dans les deux cas a) et b)

R'₂ est choisi dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un atome d'halogène et les radicaux R₉, S(O)_mR₉, OR₉, NHCOH, NHCOR₉, NHCOOR₉, et NHSO₂R₉, R₉ étant tel que défini précédemment et m étant tel que défini à la revendication 1,

ZH représente un groupement HO-(CH₂)_{n''}, HNR'₈-(CH₂)_{n''}-

ou HNR'₈-O-, n'' est tel que défini à la revendication 1 et R'₈ représente un atome d'hydrogène, un radical R₉, OH protégé, OR₉, Y', OY', Y'₁, OY'₁, Y'₂, OY'₂, Y'₃, O-CH₂-CH₂-S(O)_m-R'', SiRaRbRc et OSiRaRbRc, Ra, Rb et Rc représentant individuellement un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone et R₉ et m étant défini comme précédemment,

Y' est choisi dans le groupe constitué par les radicaux COH, COR₉, COOR₉, CONH₂, CONHR₉, CONHSO₂R₉, CH₂COOR₉, CH₂tétrazole

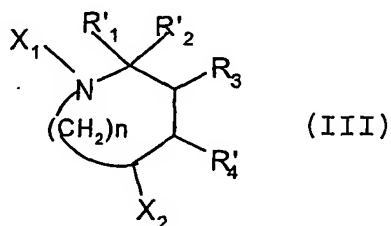
protégé, $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}_9$, $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR}_9)_2$, CONHOH protégé, CH_2COOH protégé, CH_2CONHOH protégé, CH_2SO_3 protégé, $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OR})(\text{OH})$ protégé, $\text{CH}_2\text{PO}(\text{R})(\text{OH})$ protégé et $\text{CH}_2\text{PO}(\text{OH})_2$ protégé,

Y'_1 est choisi dans le groupe constitué par les radicaux
5 SO_2R_9 , SO_2NHCOH , $\text{SO}_2\text{NHCOR}_9$, $\text{SO}_2\text{NHCOOR}_9$, $\text{SO}_2\text{NHCONH}_2$, $\text{SO}_2\text{NHCONHR}_9$ et SO_3H protégé,

Y'_2 est choisi dans le groupe constitué par les radicaux
 $\text{PO}(\text{OR}_9)_2$, $\text{PO}(\text{OH})_2$ protégé, $\text{PO}(\text{OH})(\text{OR})$ protégé et $\text{PO}(\text{OH})(\text{R})$ protégé,

10 Y'_3 est choisi dans le groupe constitué par les radicaux
tétrazole protégé, tétrazole substitué par le radical R_9 ,
squarate protégé, NH tétrazole protégé, NR_9 tétrazole protégé,
 NH protégé, NR_9 tétrazole substitué par le radical R_9 , NHSO_2R_9
et NSO_2R_9 , R_9 étant défini comme ci-dessus,

15 et n est tel que défini dans les revendications 1 ou 2 ;
en vue d'obtenir un composé intermédiaire de formule :



20

dans laquelle :

R'_1 , R'_2 , R_3 , R'_4 et n ont les mêmes significations que
ci-dessus et soit X_1 est un atome d'hydrogène et X_2 représente
25 un groupement $-\text{Z}-\text{CO}-\text{X}_3$, X_3 représentant le reste de l'agent de
carbonylation, soit X_2 est un groupement $-\text{ZH}$ et X_1 représente
un groupement $\text{CO}-\text{X}_3$, X_3 étant défini comme ci-dessus ;

b) une étape au cours de laquelle on cyclise
l'intermédiaire obtenu précédemment, en présence d'une base ;

30 et en ce que :

c) le cas échéant, l'étape a) est précédée et/ou l'étape
b) est suivie de l'une ou de plusieurs des réactions
suivantes, dans un ordre approprié :

- protection des fonctions réactives,
- 35 - déprotection des fonctions réactives,
- estérification,
- saponification,

- sulfatation,
- phosphatation,
- amidification,
- acylation,
- 5 - sulfonylation ;
- alkylation ;
- formation d'un groupe urée ;
- réduction d'acides carboxyliques ;
- réduction de cétones et d'aldéhydes en alcools ;
- 10 - salification ;
- échange d'ions ;
- dédoublement ou séparation de diastéréoisomères ;
- oxydation de sulfure en sulfoxyde et/ou sulfone ;
- oxydation d'aldéhyde en acide ;
- 15 - oxydation d'alcool en cétone ;
- halogénéation ou déshalogénéation ;
- carbamoylation ;
- carboxylation ;
- introduction d'un groupe azido ;
- 20 - réduction d'un azido en amine ;
- réactions de couplage d'halogénures ou de triflates aromatiques ou hétéroaromatiques ou d'azotes hétérocycliques avec des acides aryl ou hétéroaryl boroniques ;
- 25 - réactions de couplage d'halogénures ou de triflates aromatiques ou hétéroaromatiques avec des réactifs stannylés ;
- hydrogénation de doubles liaisons ;
- dihydroxylation de doubles liaisons ;
- 30 - cyanuration.

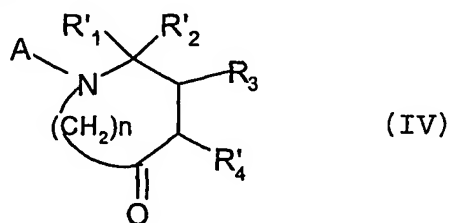
12) Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que l'agent de carbonylation est choisi dans le groupe constitué par le phosgène, le diphosgène, le triphosgène, les chloro-formiates
35 d'aryle, d'aralkyle, d'alkyle et d'alkényle, les dicarbonates d'alkyle, le carbonyl-diimidazole et leurs mélanges.

13) Procédé selon la revendication 11 ou la revendication 12, caractérisé en ce que la réaction de carbonylation a lieu en présence d'une base.

14) Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 à 13, caractérisé en ce que dans l'étape b) la base est choisie dans le groupe constitué par les amines, les hydrures, alcoolates, amidures ou carbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux.

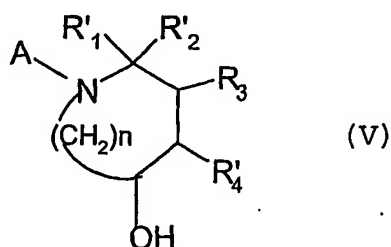
15) Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que la base est une amine.

16) Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 à 15, caractérisé en ce que le composé de formule (II) dans laquelle ZH représente un groupement $\text{HO}-(\text{CH}_2)_{n''}-$ ou $\text{HNR}'_8-(\text{CH}_2)_{n''}-$ dans lequel n'' est égal à 0, ou un groupement $\text{HNR}'_8-\text{O}-$, R'_8 étant défini comme à la revendication 11, est obtenu par un procédé caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule (IV) :

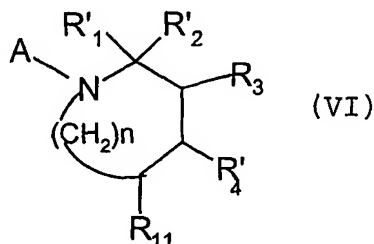


dans laquelle R'_1 , R'_2 et n sont définis comme à la revendication 11, R_3 et R'_4 ont les valeurs définies à la revendication 11 ou des valeurs précurseurs de celles définies précédemment et A représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de l'azote,

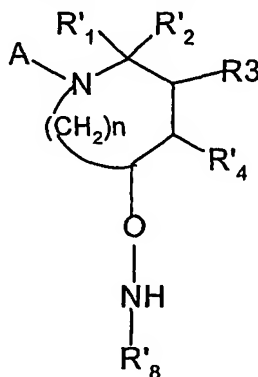
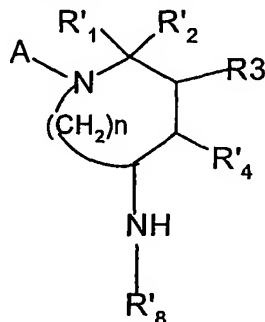
par un agent de réduction, pour obtenir un composé de formule (V) :



dans laquelle A, R'₁, R'₂, R₃, R'₄ et n conservent leur
signification citée dans la revendication 11, dans lequel le cas
échéant, l'on remplace le groupement OH par un groupe partant,
pour obtenir un composé de formule (VI) :



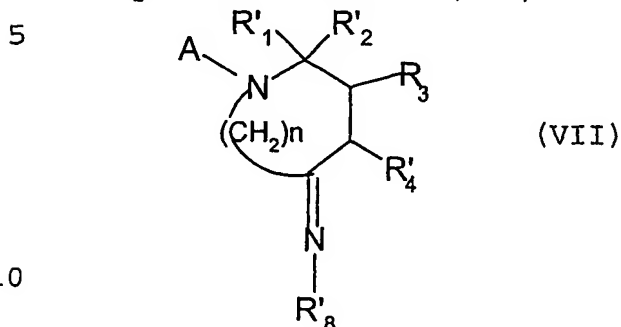
dans laquelle A, R'₁, R'₂, R₃, R'₄ et n conservent leur
signification citée dans la revendication 11 et R₁₁ représente un
groupe partant, que l'on traite par un composé de formule Z₁H₂
dans laquelle Z₁ représente un groupement divalent -NR'₈ ou -O-
NR'₈, R'₈ conservant la signification citée dans la revendication
11, pour obtenir un composé de formule (VIII) ou (VIII') :



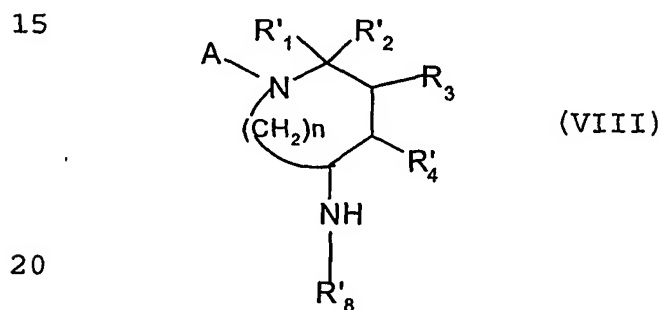
dans laquelle A, R'₁, R'₂, R₃, R'₄, n'' et R'₈ sont définis comme
citée dans la revendication 11, puis, le cas échéant, par un
agent de déprotection de l'atome d'azote approprié, et en ce
que, le cas échéant, l'on soumet l'intermédiaire de formule
(IV), (V) (VIII) ou (VIII'), à une ou plusieurs des réactions
décrites à l'étape c) du procédé de la revendication 11, dans
un ordre approprié.

17) Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 à
15, selon lequel le composé de formule (II) dans laquelle ZH
représente un groupement HNR'₈-(CH₂)_n- dans lequel n'' est égal

à 0 est obtenu par un procédé caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule (IV) telle que définie précédemment, par un composé de formule $H_2NR'_8$, pour obtenir un composé de formule (VII) :



dans laquelle A, R'_1 , R'_2 , R_3 , R'_4 , n et R'_8 sont définis comme à la revendication 11, que l'on fait réagir avec un agent de réduction pour obtenir un composé de formule (VIII) :



dans laquelle A, R'_1 , R'_2 , R_3 , R'_4 , n et R'_8 sont définis comme à la revendication 11, que l'on traite, le cas échéant, par un agent de déprotection de l'atome d'azote approprié, et en ce que, le cas échéant, l'on soumet l'intermédiaire de formule (VII) ou (VIII) à une ou plusieurs des réactions décrites à l'étape c) du procédé de la revendication 11, dans un ordre approprié.

30 18) A titre de médicaments, les produits tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 9 ainsi que leurs sels avec les acides et les bases pharmaceutiquement acceptables.

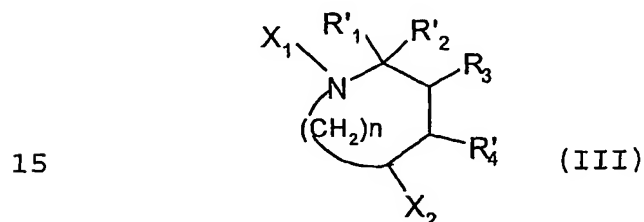
35 19) A titre de médicaments, les produits tels que définis à la revendication 10.

20) Compositions pharmaceutiques contenant, à titre de

principe actif, au moins un médicament selon l'une des revendications 18 et 19.

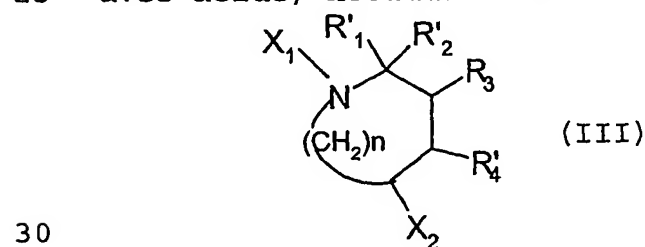
21) Compositions pharmaceutiques contenant, à titre de
5 principe actif, au moins un médicament inhibiteur de β -lactamase tel que défini à la revendication 18 ou 19 et au moins un médicament de type β -lactamines.

22) Composé de formule générale (III) ou l'un de ses sels
10 avec un acide, notamment son chlorhydrate et son trifluoroacétate :



dans laquelle R_3 et R'_4 ou R'_1 et R_3 forment ensemble un phényl ou un hétérocycle à caractère aromatique, substitué par un radical $-(CH_2)_b$ -phényle ou $-(CH_2)_b$ -hétérocycle à caractère
20 aromatique, éventuellement substitué, tel que défini à la revendication 1, l'ensemble des autres valeurs étant définies comme à la revendication 11.

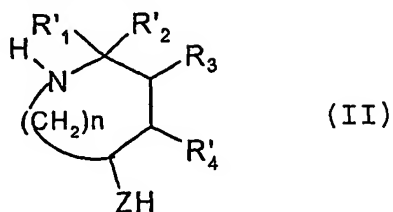
23) Composé de formule générale (III) ou l'un de ses sels
25 avec acide, notamment son chlorhydrate et son trifluoroacétate :



dans laquelle R'_1 représente un radical $CONR_6R_7$ dans lequel R_6 ou R_7 représente un radical alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, l'ensemble des autres valeurs étant
35 définies comme à la revendication 11.

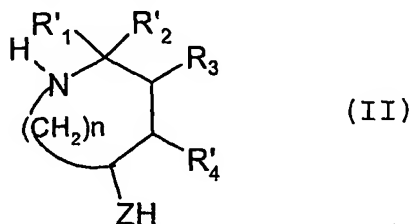
24) Composés de formules (II) ou l'un de leurs sels avec un

acide, notamment son chlorhydrate et son trifluoroacétate :



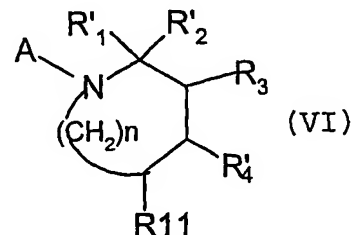
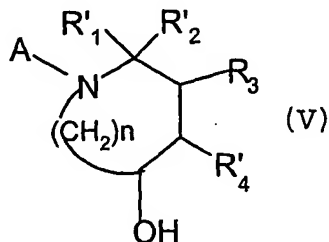
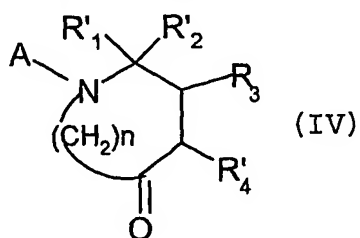
dans laquelle R_3 et R'_4 ou R'_1 et R'_3 forment ensemble un phényl ou un hétérocycle à caractère aromatique, substitué par un radical $-(CH_2)_b$ -phényle ou $-(CH_2)_b$ -hétérocycle à caractère aromatique, éventuellement substitué, tel que défini à la revendication 1, l'ensemble des autres valeurs étant définies comme à la revendication 11.

25) Composés de formules (II) ou l'un de leurs sels avec un acide, notamment son chlorhydrate et son trifluoroacétate :



dans laquelle R'_1 représente un radical $CONR_6R_7$ dans lequel R_6 ou R_7 représente un radical alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, l'ensemble des autres valeurs étant définies comme à la revendication 11.

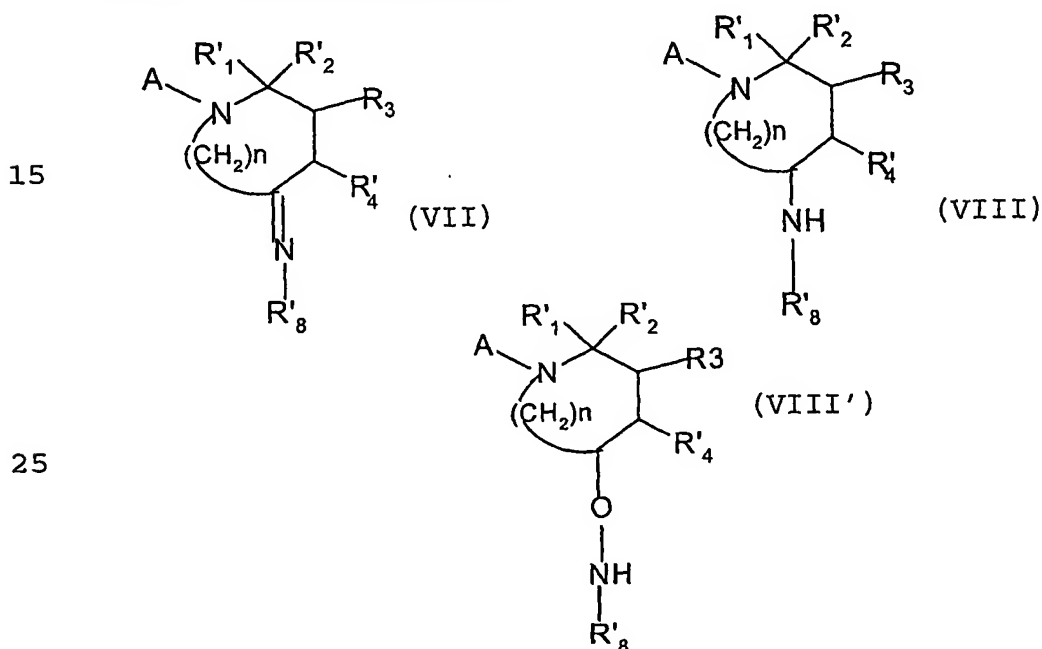
26) Composés de formules (IV), (V) et (VI) ou l'un de leurs sels avec un acide, notamment leurs chlorhydrates et leurs trifluoroacétates :



dans lesquelles A et R_{11} sont définis comme à la revendication 16 et l'ensemble des autres valeurs dont définies comme à la revendication 22.

27) Composés de formules (IV), (V) et (VI) ou l'un de leurs sels avec un acide, notamment leurs chlorhydrates et leurs trifluoroacétates tels que définis à la revendication 26, dans lesquelles R'₁ est défini comme à la revendication 23 et l'ensemble des autres valeurs sont définies comme à la revendication 16.

28) Composés de formules (VII), (VIII) et (VIII') ou l'un de leurs sels avec un acide, notamment leurs chlorhydrates et leurs trifluoroacétates :



35 dans lesquelles A et R'₈ sont définies comme à la revendication 17 et l'ensemble des autres valeurs sont définies comme à la revendication 21.

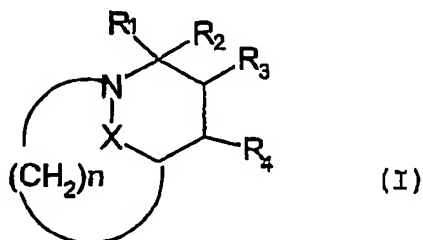
29) Composés de formules (VII) et (VIII) ou l'un de leurs sels avec un acide, notamment leurs chlorhydrates et leurs trifluoroacétates tels que définis comme à la revendication 28, dans lesquelles R'₁ est défini comme à la revendication 23 et l'ensemble des autres valeurs sont définies comme à la revendication 17.

REVENDEICATIONS MODIFIEES

[reçues par le Bureau international le 27 mai 2004 (27.05.04);
revendications originales 1-29 remplacées; par revendications modifiées 1-30 (22 pages)]

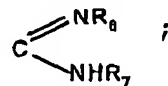
REVENDEICATIONS

1) Composé de formule générale, ou l'un de ses sels
avec une base ou un acide :



10 dans laquelle :

R1 représente un atome d'hydrogène, un radical
COOH, COOR, CN, (CH₂)_nR₅, CONR₆R₇ ou



15 R est choisi dans le groupe constitué par un
radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes
d'halogène ou par un radical pyridyle, un radical -CH₂-
alkényle renfermant au total de 3 à 9 atomes de carbone,
20 un groupe (poly)alkoxyalkyle renfermant 1 à 4 atomes
d'oxygène et 3 à 10 atomes de carbone, un radical aryle
renfermant de 6 à 10 atomes de carbone ou aralkyle
renfermant de 7 à 11 atomes de carbone, le noyau du
radical aryle ou aralkyle étant éventuellement substitué
25 par un radical OH, NH₂, NO₂, alkyle renfermant de 1 à 6
atomes de carbone, alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de
carbone ou par un ou plusieurs atomes d'halogène,

R₅ est choisi dans le groupe constitué par un
radical COOH, CN, OH, NH₂, CO-NR₆R₇, COOR, OR, R étant
30 défini comme ci-dessus,

R₆ et R₇ sont individuellement choisis dans le
groupe constitué par un atome d'hydrogène, un radical
alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkoxy

renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone et aralkyle renfermant de 7 à 11 atomes de carbone et un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone substitué par un radical pyridyle,

5 n' est égal à 1 ou 2,

R₃ et R₄ forment ensemble un phényle ou un hétérocycle à caractère aromatique à 5 ou 6 sommets renfermant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, substitué par un ou plusieurs groupements R', R' étant choisi dans le groupe constitué par les radicaux

- (O)_a- (CH₂)_b- (O)_a-CONR₆R₇, - (O)_a- (CH₂)_b-OSO₃H, - (O)_a- (CH₂)_b-SO₃H,

- (O)_a-SO₂R, - (O)_a-SO₂-CHAl₃, - (O)_a- (CH₂)_b-NR₆R₇,

15 - (O)_a- (CH₂)_b-NH-COOR, - (CH₂)_b-COOH, - (CH₂)_b-COOR, -OR'', OH,

- (CH₂)_b- phényle et - (CH₂)_b - hétérocycle à caractère aromatique à 5 ou 6 sommets renfermant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, le phényle et l'hétérocycle étant éventuellement

20 substitués par un ou plusieurs halogènes, alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou CF₃, R, R₆ et R₇ étant tels que définis précédemment, R'' étant choisi dans le groupe constitué par les radicaux alkyles renfermant de 1 à 6

25 atomes de carbone substitués par un ou plusieurs radicaux hydroxy, hydroxy protégés, oxo, halogène ou cyano, a étant égal à 0 ou 1 et b étant un entier de 0 à 6, étant entendu que lorsque R' est OH, R₁ représente le radical CONR₆R₇ dans lequel R₆ ou R₇ est un alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, et étant entendu que lorsque R' est - (O)_a- (CH₂)_b-NR₆R₇ avec R₆ et R₇ étant H, ou - (O)_a- (CH₂)_b-NH-COOR, a et b ne prennent pas en même temps la valeur 0, et lorsque R' est - (CH₂)_b-COOH ou - (CH₂)_b-COOR b

ne vaut pas 0.

R_2 est choisi dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un atome d'halogène et les radicaux R, $S(O)_mR$,

5 OR, $NHCOR$, $NHCOOR$ et $NHSO_2R$, R étant tel que défini précédemment et m étant égal à 0, 1 ou 2,

X représente un groupement divalent $-C(O)-B-$ relié à l'atome d'azote par l'atome de carbone,

B représente un groupement divalent $-O-(CH_2)_{n''}-$
 10 lié au carbonyle par l'atome d'oxygène, un groupement $-NR_3-(CH_2)_{n''}-$ ou $-NR_3-O-$ relié au carbonyle par l'atome d'azote, n'' est égal à 0 ou 1 et R_3 est choisi dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un radical OH, R, OR, Y, OY, Y_1 , OY_1 , Y_2 , OY_2 , Y_3 , $O-CH_2-CH_2-S(O)_m-R$,
 15 $SiRaRbRc$ et $OSiRaRbRc$, Ra, Rb et Rc représentant individuellement un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone, et R et m étant définis comme précédemment,

20 Y est choisi dans le groupe constitué par les radicaux COH, COR, COOR, $CONH_2$, CONHR, CONHOH, $CONHSO_2R$, CH_2COOH , CH_2COOR , CHF-COOH, CHF-COOR, CF_2-COOH , CF_2-COOR , CN, CH_2CN , $CH_2CONHOH$, $CH_2CONHCN$, CH_2 tétrazole, CH_2 tétrazole protégé, CH_2SO_3H , CH_2SO_2R , $CH_2PO(OR)_2$, $CH_2PO(OR)(OH)$,
 25 $CH_2PO(R)(OH)$ et $CH_2PO(OH)_2$,

Y_1 est choisi dans le groupe constitué par les radicaux SO_2R , SO_2NHCOH , SO_2NHCOR , $SO_2NHCOOR$, $SO_2NHCONHR$, $SO_2NHCONH_2$ et SO_3H ,

Y_2 est choisi dans le groupe constitué par les
 30 radicaux $PO(OH)_2$, $PO(OR)_2$, $PO(OH)(OR)$ et $PO(OH)(R)$,

Y_3 est choisi dans le groupe constitué par les radicaux tétrazole, tétrazole substitué par le radical R, squarate,

NH ou NR tétrazole, NH ou NR tétrazole substitué par le radical R, NHSO_2R et NRSO_2R , CH_2 tétrazole et CH_2 tétrazole substitué par le radical R, R étant défini comme ci-dessus,

5 n est égal à 1 ou 2.

2). Composé de formule générale selon la revendication 1, dans laquelle R' est choisi dans le groupe constitué par les radicaux $-(\text{O})_a-(\text{CH}_2)_b-(\text{O})_a-$
10 CONR_6R_7 , $-(\text{O})_a-(\text{CH}_2)_b-\text{OSO}_3\text{H}$, $-(\text{O})_a-(\text{CH}_2)_b-\text{SO}_3\text{H}$,
 $-(\text{O})_a-\text{SO}_2\text{R}$, $-(\text{O})_a-\text{SO}_2-\text{CHAl}_3$, $-\text{OR}''$, OH,
 $-(\text{CH}_2)_b$ - phényle et $-(\text{CH}_2)_b$ - hétérocycle à caractère
aromatique à 5 ou 6 sommets renfermant de 1 à 4
hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le
15 soufre, le phényle et l'hétérocycle étant éventuellement
substitués par un ou plusieurs halogènes, alkyle
renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkoxy renfermant
de 1 à 6 atomes de carbone ou CF_3 , R, R_6 et R_7 étant tels
que définis à la revendication 1, R'' étant choisi dans le
20 groupe constitué par les radicaux alkyles renfermant de 1
à 6 atomes de carbone substitués par un ou plusieurs
radicaux hydroxy, hydroxy protégés, oxo, halogène ou
cyano, a étant égal à 0 ou 1 et b étant un entier de 0 à
6, étant entendu que lorsque R' est OH ou OR'' avec R''
25 étant un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de
carbone substitués par plusieurs radicaux oxo, R_1
représente le radical CONR_6R_7 dans lequel R_6 ou R_7 est un
alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone,
ou bien R' est un radical $-(\text{O})_a-(\text{CH}_2)_b-\text{NR}_6\text{R}_7$, dans lequel
30 a est égal à 0 ou 1 et b est un entier de 1 à 6 lorsque
 R_6 et R_7 sont tels que définis à la revendication 1 ou
bien a est égal à 0 ou 1 et b est un entier de 0 à 6
lorsque R_6 et R_7 sont individuellement choisis dans le

groupe constitué par un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone et aralkyle renfermant de 7 à 11 atomes de carbone et un
5 radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone substitué par un radical pyridyle,
ou bien R' est choisi parmi le groupe constitué par les radicaux $-(O)_a-(CH_2)_b-NH-COOR$, $-(CH_2)_b-COOH$, $-(CH_2)_b-COOR$ dans lesquels b est un entier de 1 à 6, l'ensemble des
10 autres valeurs étant définies comme à la revendication 1.

3) Composé selon la revendication 1 ou la revendication 2, caractérisé en ce que n est égal à 1.

15 4) Composé l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que R₂ représente un atome d'hydrogène.

5) Composé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que R₃ et R₄ forment ensemble un
20 phényle substitué ou un hétérocycle substitué.

6) Composé selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'hétérocycle substitué est un thiényle substitué ou un pyrazolyle substitué par un ou plusieurs des
25 substituants définis dans la revendication 1.

7) Composé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que R₁ est choisi dans le groupe constitué par l'atome d'hydrogène et les groupements
30 $COOCH_3$, $COOC_2H_5$, $CONH_2$, $CONHCH_3$ et $CONHOCH_3$.

8) Composé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que B représente un groupement $-NR_8-$

$(CH_2)_n$ dans lequel n est égal à 0.

9) Composé selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que R_8 est un groupement OY dans lequel
 5 Y est choisi parmi les groupements CH_2COOH , CH_2COOR , $CHF-COOH$, $CHF-COOR$, CF_2-COOH , CF_2-COOR , CN , CH_2CN , $CH_2CONHOH$, $CH_2CONHCN$, CH_2 tétrazole, CH_2 tétrazole protégé, CH_2SO_3H , CH_2SO_2R , $CH_2PO(OR)_2$, $CH_2PO(OR)(OH)$, $CH_2PO(R)(OH)$ et $CH_2PO(OH)_2$ ou OY_1 dans lequel Y_1 est choisi parmi les
 10 groupements SO_2R , SO_2NHCOR , $SO_2NHCOOR$, $SO_2NHCONHR$ et SO_3H , R étant tel que défini à la revendication 1.

10) Composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que R' est choisi dans le groupe
 15 constitué par $-O-CH_2-CHOH-CH_2OH$, $-CH_2-CH_2-NH_2$, $-CH_2-COOC_2H_5$, $-CH_2-CH_2-Phényl$, $-CH_2-Phényl$, $-O-CO-NHPhényl$, $-O-CO-NHC_2H_5$, $-O-SO_2-CF_3$, $-O-(CH_2)_2-O-SO_3H$, $-O-(CH_2)_2-O-CH_3$, $-CH_2-COOH$, $-O-CH_2-(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl)$, $-CO-NH_2$,
 20 $-CO-NH$ Phenyl, $-CH_2-(p-OCH_3$ Phényl) et Phényl éventuellement substitué par CH_3 , C_2H_5 , F et CF_3 .

11) Composés de formule (I), telle que définie à la revendication 1, dont les noms suivent :

- 25 - le sel de triéthylammonium de 5,6-dihydro-6-oxo- N^2 -phényl-5(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-2,8(8H)-dicarboxamide,
- 30 - le sel de sodium de 4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine -1-carboxamide,
- le sel de sodium de 1,4,5,8-tétrahydro-1-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-5-(sulfooxy)-6H-4,7-

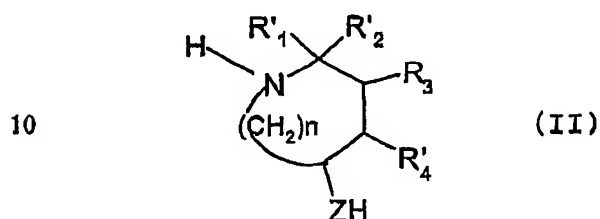
- méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-6-one,
- le sel de sodium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-2-(2-méthylphényl)-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide,
 - le sel de sodium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-2-[2-(trifluorométhyl)phényl]-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide,
 - le sel de sodium de trans-2-(2-éthylphényl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxamide,
 - le sel de sodium de trans-8-(2,3-dihydroxypropoxy)-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy)-1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide,
 - le sel de sodium de trans-3-(4-fluorophényl)-4,6,7,8-tétrahydro-6-oxo-7-(sulfooxy)-5,8-méthano-5H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-4-carboxylate d'éthyle,
 - le sel de sodium de trans-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-phényl-5-(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxamide,
 - le sel de sodium de 1,4,5,8-tétrahydro-1-phényl-5-(sulfooxy)-6H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépin-6-one,
 - le sel de sodium de trans-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-1-phényl-5(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxamide,
 - le sel de triéthylammonium de trans-2,5,6,8-

- tétrahydro-6-oxo-2-(phénylméthyl)-5-(sulfooxy)-
4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-
carboxylate de méthyle,
- 5 - le sel de triéthylammonium de trans-4,5,6,8-
tétrahydro-6-oxo-1-(2-phényléthyl)-5-
(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-
e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle,
- 10 - le sel de triéthylammonium de trans-4,5,6,8-
tétrahydro-8-(méthoxycarbonyl)-6-oxo-5-
(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-
e][1,3]diazépine-1-acétate d'éthyle,
- 15 - le sel de triéthylammonium de trans-5,6-
dihydro-8-(méthoxycarbonyl)-6-oxo-5-(sulfooxy)-
4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-
2(8H)-acétate d'éthyle,
- 20 - le sel de di-(triéthylammonium) de l'acide
trans-5,6-dihydro-8-(méthoxycarbonyl)-6-oxo-5-
sulfooxy-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-
e][1,3]diazépine-2(8H)-acétique,
- 25 - le sel de pyridinium de trans-1-
(aminocarbonyl)-4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-
(sulfooxy)-1H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-
e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle,
- 30 - le sel de pyridinium de trans-2-
(aminocarbonyl)-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-
(sulfooxy)-4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-
e][diazépine-8-carboxylate de méthyle,
- le sel de sodium de trans-2-(4-fluorophényl)-
4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-
méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-
carboxylate de méthyle,
- le sel de sodium de trans-2(aminocarbonyl)-
4,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-5-(sulfooxy)-4,7-

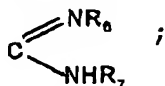
- méthano-7H-thiéno[2,3-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle,
- le sel de sodium de trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-9-[[(phénylamino) carbonyl] oxy] -2-
- 5 (sulfooxy) -1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle,
- le sel de sodium de trans-1,2,3,5-tétrahydro-N-méthoxy-8-[(2 méthoxyéthoxy) méthoxy] -3-oxo-2-(sulfoxy) -1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-
- 10 carboxamide,
- le sel de sodium de trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-8-[[(phénylamino) carbonyl] oxy] -2-(sulfooxy) -1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle,
- 15 - le sel de sodium de trans-8-[[(éthylamino) carbonyl] oxy] -1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy) -1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle,
- le sel de sodium de trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy) -8-
- 20 [[trifluorométhyl) sulfonyl] oxy] -1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxylate d'éthyle,
- le sel disodique de trans-1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy) -8-[2-(sulfooxy) éthoxy] -1,4-
- 25 méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide,
- le sel de sodium de trans-8-[(2,2-diméthyl-1,3-dioxolan-4-yl) méthoxy] -1,2,3,5-tétrahydro-3-oxo-2-(sulfooxy) -1,4-méthano-4H-2,4-benzodiazépine-5-carboxamide.
- 30 - Sel de triéthylammonium de trans-2,5,6,8-tétrahydro-6-oxo-2-(2-phényléthyl) -5-(sulfooxy) -4H-4,7-méthanopyrazolo[3,4-e][1,3]diazépine-8-carboxylate de méthyle.

12) Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'il comporte :

- 5 a) une étape au cours de laquelle on fait réagir, avec un agent de carbonylation, le cas échéant en présence d'une base, un composé de formule (II) :



dans laquelle :

15 R'1 représente un atome d'hydrogène, un radical CN, COOH protégé, COOR9, (CH2)n.R'5, CONR6R7,  ;

R9 est choisi dans le groupe constitué par un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical pyridyle, un radical -CH2-alkényle renfermant au total de 3 à 9 atomes de carbone, aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 11 atomes de carbone, le noyau du radical aryle ou aralkyle étant éventuellement substitué par un radical NO2, OH protégé, NH2 protégé, alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou par un ou plusieurs atomes d'halogène,

20

R'5 est choisi dans le groupe constitué par un radical OH protégé, CN, NH2 protégé, CO-NR6R7, COOH protégé, COOR9, OR9, R9 étant défini comme ci-dessus,

30

n', R6 et R7 sont tels que définis à la revendication 1,

R_3 et R'_4 forment ensemble un phényl ou un hétérocycle à caractère aromatique à 5 ou 6 sommets renfermant de 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements R_{10} , R_{10} étant choisi dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène et les radicaux alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone substitué par un ou plusieurs radicaux hydroxy, oxo, halogène ou cyano, ou par un radical alkényle renfermant de 2 à 6 atomes de carbone, halogène, OH protégé, -OR, OR'', R'' étant tel que défini précédemment, $-(CH_2)_b$ -phényle ou $-(CH_2)_b$ -hétérocycle, éventuellement substitué, tel que défini dans les revendications 1 à 10,

R'_2 est choisi dans le groupe constitué par un atome d'hydrogène, un atome d'halogène et les radicaux R_9 , $S(O)_mR_9$, OR_9 , $NHCOH$, $NHCOR_9$, $NHCOOR_9$ et $NHSO_2R_9$, R_9 étant tel que défini précédemment et m étant tel que défini à la revendication 1,

ZH représente un groupement $HO-(CH_2)_{n''}$, HNR'_8- $(CH_2)_{n''}-$

ou HNR'_8-O- , n'' est tel que défini à la revendication 1 et R'_8 représente un atome d'hydrogène, un radical R_9 , OH protégé, OR_9 , Y' , OY' , Y'_1 , OY'_1 , Y'_2 , OY'_2 , Y'_3 , $O-CH_2-CH_2-S(O)_m-R''$, $SiRaRbRc$ et $OSiRaRbRc$, Ra , Rb et Rc représentant individuellement un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant de 1 à 6 atomes de carbone ou un radical aryle renfermant de 6 à 10 atomes de carbone et R_9 et m étant défini comme précédemment,

Y' est choisi dans le groupe constitué par les radicaux COH , COR_9 , $COOR_9$, $CONH_2$, $CONHR_9$, $CONHSO_2R_9$, CH_2COOR_9 , CH_2 tétrazole protégé, $CH_2SO_2R_9$, $CH_2PO(OR_9)_2$, $CONHOH$ protégé, CH_2COOH protégé, $CH_2CONHOH$ protégé, CH_2SO_3 protégé, $CH_2PO(OR)(OH)$ protégé, $CH_2PO(R)(OH)$ protégé et

$\text{CH}_2\text{PO}(\text{OH})_2$ protégé,

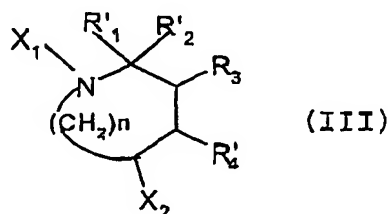
Y'_1 est choisi dans le groupe constitué par les radicaux SO_2R_9 , SO_2NHCOH , $\text{SO}_2\text{NHCOR}_9$, $\text{SO}_2\text{NHCOOR}_9$, $\text{SO}_2\text{NHCONH}_2$, $\text{SO}_2\text{NHCONHR}_9$ et SO_3H protégé,

5 Y'_2 est choisi dans le groupe constitué par les radicaux $\text{PO}(\text{OR}_9)_2$, $\text{PO}(\text{OH})_2$ protégé, $\text{PO}(\text{OH})(\text{OR})$ protégé et $\text{PO}(\text{OH})(\text{R})$ protégé,

Y'_3 est choisi dans le groupe constitué par les radicaux tétrazole protégé, tétrazole substitué par le radical R_9 , squarate protégé, NH tétrazole protégé, NR_9 ,
10 tétrazole protégé, NH protégé, NR_9 tétrazole substitué par le radical R_9 , NHSO_2R_9 et NSO_2R_9 , R_9 étant défini comme ci-dessus,

et n vaut 1 ou 2 ;

15 en vue d'obtenir un composé intermédiaire de formule :



20

dans laquelle :

R'_1 , R'_2 , R_3 , R'_4 et n ont les mêmes significations que ci-dessus et soit X_1 est un atome d'hydrogène et X_2
25 représente un groupement $-\text{Z}-\text{CO}-\text{X}_3$, X_3 représentant le reste de l'agent de carbonylation, soit X_2 est un groupement $-\text{ZH}$ et X_1 représente un groupement $\text{CO}-\text{X}_3$, X_3 étant défini comme ci-dessus ;

b) une étape au cours de laquelle on cyclise
30 l'intermédiaire obtenu précédemment, en présence d'une base ;

et en ce que :

c) le cas échéant, l'étape a) est précédée et/ou

l'étape b) est suivie de l'une ou de plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre approprié :

- protection des fonctions réactives,
- déprotection des fonctions réactives,
- 5 - estérification,
- saponification,
- sulfatation,
- phosphatation,
- amidification,
- 10 - acylation,
- sulfonylation ;
- alkylation ;
- formation d'un groupe urée ;
- réduction d'acides carboxyliques ;
- 15 - réduction de cétones et d'aldéhydes en alcools;
- salification ;
- échange d'ions ;
- dédoublement ou séparation de diastéréoisomères;
- 20 - oxydation de sulfure en sulfoxyde et/ou sulfone;
- oxydation d'aldéhyde en acide ;
- oxydation d'alcool en cétone ;
- halogénéation ou déshalogénéation ;
- 25 - carbamoylation ;
- carboxylation ;
- introduction d'un groupe azido ;
- réduction d'un azido en amine ;
- réactions de couplage d'halogénures ou de
- 30 triflates aromatiques ou hétéroaromatiques ou d'azotes hétérocycliques avec des acides aryl ou hétéroaryl boroniques ;
- réactions de couplage d'halogénures ou de

triflates aromatiques ou hétéroaromatiques avec des réactifs stannylés ;

- hydrogénation de doubles liaisons ;
- dihydroxylation de doubles liaisons ;
- cyanuration.

5

13) Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que l'agent de carbonylation est choisi dans le groupe constitué par le phosgène, le diphosgène, le triphosgène, les chloro-formiates d'aryle, d'aralkyle, d'alkyle et d'alkényle, les dicarbonates d'alkyle, le carbonyl-diimidazole et leurs mélanges.

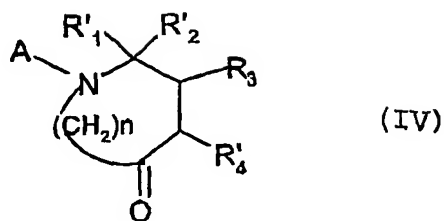
14) Procédé selon la revendication 12 ou la revendication 13, caractérisé en ce que la réaction de carbonylation a lieu en présence d'une base.

15) Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, caractérisé en ce que dans l'étape b) la base est choisie dans le groupe constitué par les amines, les hydrures, alcoolates, amidures ou carbonates de métaux alcalins ou alcalino-terreux.

16) Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que la base est une amine.

17) Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 16, caractérisé en ce que le composé de formule (II) dans laquelle ZH représente un groupement $\text{HO}-(\text{CH}_2)_{n''}-$ ou $\text{HNR}'_8-(\text{CH}_2)_{n''}-$ dans lequel n'' est égal à 0, ou un groupement $\text{HNR}'_8-\text{O}-$, R'_8 étant défini comme à la revendication 11, est obtenu par un procédé dans lequel on traite un composé de formule (IV) :

30

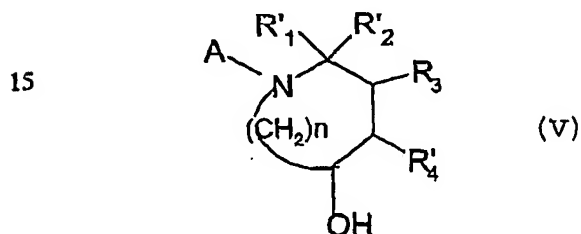


5

dans laquelle R'_1 , R'_2 et n sont définis comme à la revendication 11, R_3 et R'_4 ont les valeurs définies à la revendication 11 ou des valeurs précurseurs de celles définies précédemment et A représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de l'azote,

10

par un agent de réduction, pour obtenir un composé de formule (V) :



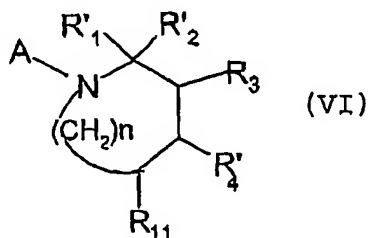
15

dans laquelle A représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de l'azote, R'_1 , R'_2 , R_3 , R'_4 et n conservent leur signification citée dans la revendication 11, dans lequel le cas échéant, l'on remplace le groupement OH par un groupe partant,

20

pour obtenir un composé de formule (VI) :

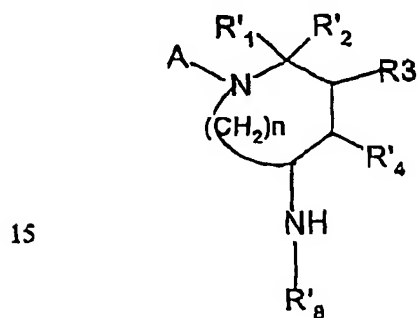
25



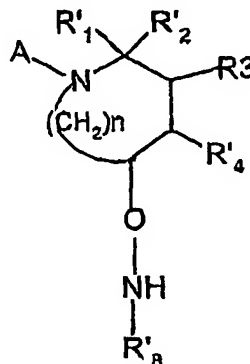
30

dans laquelle A représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de l'azote, R'_1 , R'_2 , R_3 , R'_4 et n conservent leur signification citée dans la

revendication 11 et R_{11} représente un groupe partant, que l'on traite par un composé de formule Z_1H_2 dans laquelle Z_1 représente un groupement divalent $-NR'_8$ ou $-O-NR'_8$, R'_8 conservant la signification citée dans la revendication 11, pour obtenir un composé de formule (VIII) ou (VIII') :



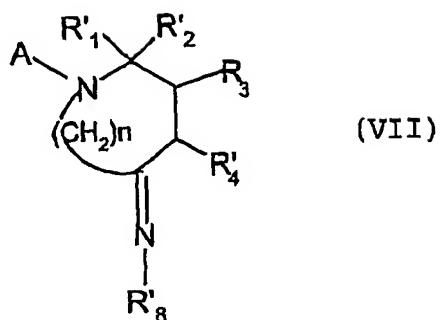
(VIII)



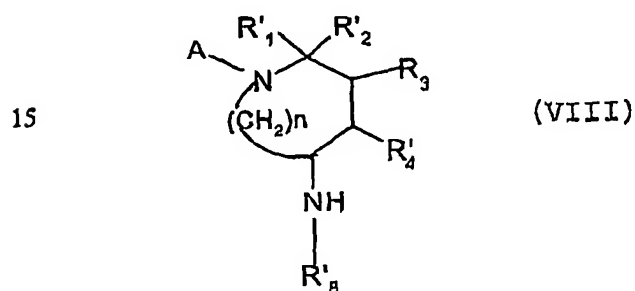
(VIII')

dans laquelle A représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de l'azote, R'_1 , R'_2 , R_3 , R'_4 , n et R'_8 sont définis comme citée dans la revendication 11, puis, le cas échéant, par un agent de déprotection de l'atome d'azote approprié, et en ce que, le cas échéant, l'on soumet l'intermédiaire de formule (IV), (V) (VIII) ou (VIII'), à une ou plusieurs des réactions décrites à l'étape c) du procédé de la revendication 11, dans un ordre approprié.

18) Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 16, selon lequel le composé de formule (II) dans laquelle ZH représente un groupement $HNR'_8-(CH_2)_{n''}-$ dans lequel n'' est égal à 0 est obtenu par un procédé caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule (IV) telle que définie précédemment, par un composé de formule $H_2NR'_8$, pour obtenir un composé de formule (VII):



10 dans laquelle A représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de l'azote, R'1, R'2, R3, R'4, n et R'8 sont définis comme à la revendication 11, que l'on fait réagir avec un agent de réduction pour obtenir un composé de formule (VIII) :



20 dans laquelle A représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de l'azote, R'1, R'2, R3, R'4, n et R'8 sont définis comme à la revendication 11, que l'on traite, le cas échéant, par un agent de déprotection de l'atome d'azote approprié, et en ce que, le cas échéant, l'on soumet l'intermédiaire de formule (VII) ou (VIII) à une ou plusieurs des réactions décrites à l'étape c) du procédé de la revendication 11, dans un ordre approprié.

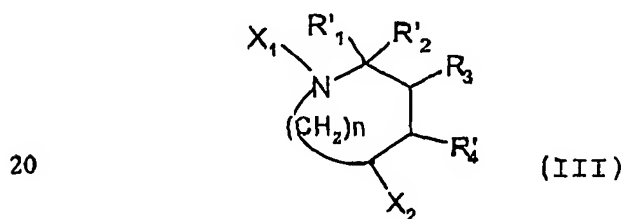
30 19) A titre de médicaments, les produits tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 10 ainsi que leurs sels avec les acides et les bases pharmaceutiquement acceptables.

20) A titre de médicaments, les produits tels que définis à la revendication 11.

5 21) Compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, au moins un médicament selon l'une des revendications 19 et 20.

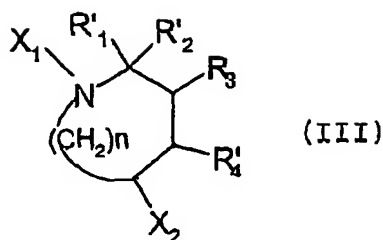
10 22) Compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, au moins un médicament inhibiteur de β -lactamase tel que défini à la revendication 19 ou 20 et au moins un médicament de type β -lactamines.

15 23) Composé de formule générale (III) ou l'un de ses sels avec un acide, notamment son chlorhydrate et son trifluoroacétate :



25 dans laquelle R_3 et R'_4 ou R'_1 et R_3 forment ensemble un phényl ou un hétérocycle à caractère aromatique, substitué par un radical $-(CH_2)_b$ -phényle ou $-(CH_2)_b$ -hétérocycle à caractère aromatique, éventuellement substitué, tel que défini à la revendication 1, l'ensemble des autres valeurs étant définies comme à la revendication 12.

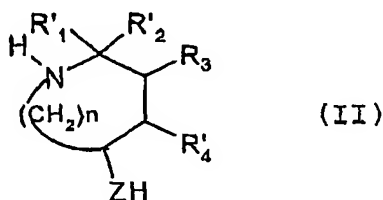
30 24) Composé de formule générale (III) ou l'un de ses sels avec acide, notamment son chlorhydrate et son trifluoroacétate :



5

dans laquelle R'_1 représente un radical CONR_6R_7
 dans lequel R_6 ou R_7 représente un radical alkoxy
 renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, l'ensemble des
 10 autres valeurs étant définies comme à la revendication
 12.

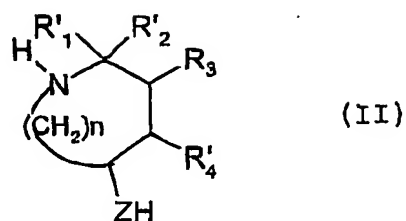
24) Composés de formules (II) ou l'un de leurs sels
 avec un acide, notamment son chlorhydrate et son
 15 trifluoroacétate :



20

dans laquelle R_3 et R'_4 ou R'_1 et $\neq R_3$ forment
 ensemble un phényl ou un hétérocycle à caractère
 aromatique, substitué par un radical $-(\text{CH}_2)_b$ -phényle ou -
 $(\text{CH}_2)_b$ -hétérocycle à caractère aromatique, éventuellement
 25 substitué, tel que défini à la revendication 1,
 l'ensemble des autres valeurs étant définies comme à la
 revendication 12.

26) Composés de formules (II) ou l'un de leurs sels
 30 avec un acide, notamment son chlorhydrate et son
 trifluoroacétate :



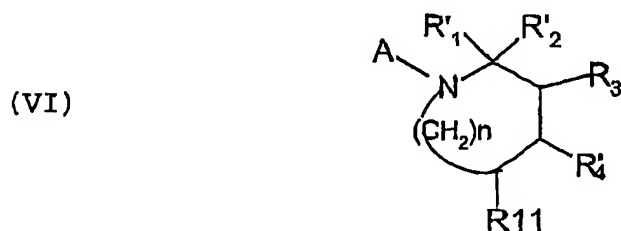
5

dans laquelle R'_1 représente un radical CONR_6R_7 dans lequel R_6 ou R_7 représente un radical alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, l'ensemble des autres valeurs étant définies comme à la revendication 12.

10

27) Composés de formules (VI) ou l'un de leurs sels avec un acide, notamment leurs chlorhydrates et leurs trifluoroacétates :

15

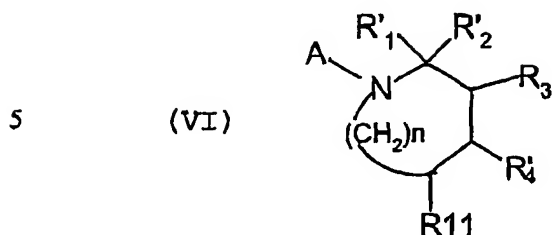


20

dans laquelle A représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de l'azote, R_{11} représente un groupe partant et R_3 et R'_4 ou R'_1 et R_3 forment ensemble un phényl ou un hétérocycle à caractère aromatique, substitué par un radical $-(\text{CH}_2)_b$ -phényle ou $-(\text{CH}_2)_b$ -hétérocycle à caractère aromatique, éventuellement substitué, tel que défini à la revendication 1, l'ensemble des autres valeurs étant définies comme à la revendication 12.

30

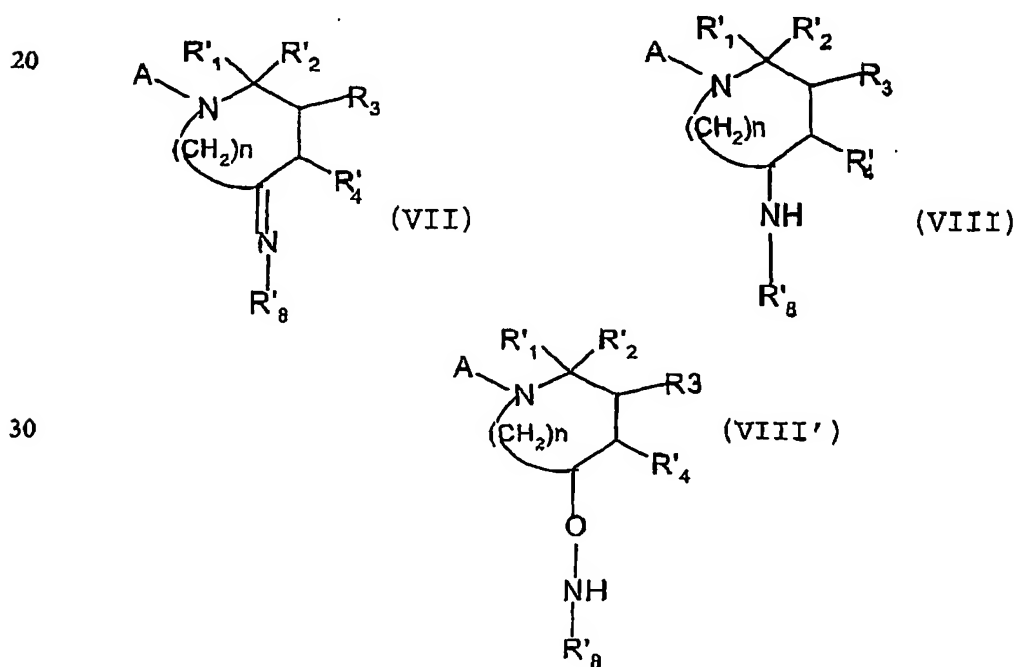
28) Composés de formules (VI)



ou l'un de leurs sels avec un acide, notamment leurs chlorhydrates et leurs trifluoroacétates dans laquelle A
10 représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de l'azote, R'1 représente un radical CONR₆R₇ dans lequel R₆ ou R₇ représente un radical alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, et l'ensemble des autres valeurs sont définies comme à la revendication 12.

15

29) Composés de formules (VII), (VIII) et (VIII') ou l'un de leurs sels avec un acide, notamment leurs chlorhydrates et leurs trifluoroacétates :



40

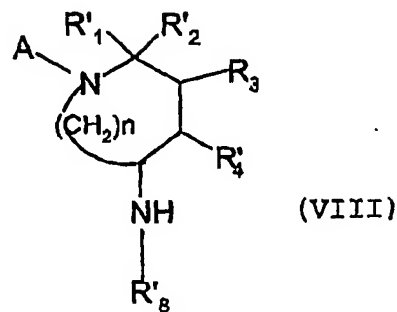
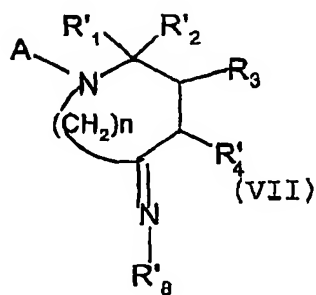
dans lesquelles A représente un atome d'hydrogène

ou un groupement protecteur de l'azote et l'ensemble des autres valeurs sont définies comme à la revendication 12.

30). Composés de formules (VII) et (VIII)

5

10



ou l'un de leurs sels avec un acide, notamment leurs chlorhydrates et leurs trifluoroacétates, dans lesquelles

15 A représente un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur de l'azote, R'1 représente un radical CONR6R7 dans lequel R6 ou R7 représente un radical alkoxy renfermant de 1 à 6 atomes de carbone et l'ensemble des autres valeurs sont définies comme à la revendication 12.

20

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/18 C07D495/18 C07D471/08 A61K31/55
//(C07D471/18,243:00,231:00,221:00),(C07D495/18,333:00,243:00,
221:00),(C07D471/08,243:00,221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 02 100860 A (AVENTIS PHARMA SA ;MUSICKI BRANISLAV (FR); ROWLANDS DAVID ALAN (FR) 19 December 2002 (2002-12-19) * exemples 23, 32, 34, 39-42, 46-49, 62-64, 68-70, 72, 73; revendications * --- -/-	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the International filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 March 2004

Date of mailing of the international search report

29/03/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; TRIEBS, WILHELM ET AL: "Experiments for the preparation of azatropolones. I. Disubstituted 1-aza-4,5-cycloheptanedione and 5-azatropolone" retrieved from STN Database accession no. 56:53319 XP002259045 * Chem. Abs. RN 106478-62-0 * & JOURNAL FUER PRAKTISCHE CHEMIE (LEIPZIG) (1961), 14, 208-17,</p>	26
X	<p>----- DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; PENNINGTON, F. C. ET AL: "Preparation and cyclization of substituted 1-anilino-3-halo-2- propanols and their conversion to indoles" retrieved from STN Database accession no. 63:62876 XP002259046 * Chem. Abs. RN 3189-20-6 * & JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (1965), 30(8), 2801-4,</p>	26
X	<p>----- EP 0 818 197 A (BAYER AG) 14 January 1998 (1998-01-14) * exemples XV-XIX; 4-10, 24 *</p>	26
A	<p>----- WO 02 10172 A (AVENTIS PHARMA SA ;ROWLANDS DAVID ALUN (FR); ASZODI JOZSEF (FR); L) 7 February 2002 (2002-02-07) the whole document</p>	1-29
A	<p>----- WO 00 63187 A (NEWLANDER KENNETH A ;SMITHKLINE BEECHAM CORP (US); SEEFELD MARK A) 26 October 2000 (2000-10-26) abstract; claims</p>	1-29
A	<p>----- FR 2 676 230 A (CENTRE NAT RECH SCIENT) 13 November 1992 (1992-11-13) page 3; claims</p>	1-29
A	<p>----- WO 95 18129 A (PFIZER ;HOWARD HARRY R JR (US); SHENK KEVIN D (US)) 6 July 1995 (1995-07-06) abstract; claims</p> <p>-----</p>	1-29

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02100860	A	19-12-2002	FR 2825705 A1	13-12-2002
			CA 2449830 A1	19-12-2002
			WO 02100860 A2	19-12-2002
EP 0818197	A	14-01-1998	DE 19627431 A1	15-01-1998
			AT 253911 T	15-11-2003
			AU 715101 B2	13-01-2000
			BG 101748 A	30-04-1998
			BR 9703890 A	03-11-1998
			CA 2209825 A1	08-01-1998
			CN 1174196 A	25-02-1998
			CZ 9702144 A3	14-01-1998
			DE 59710981 D1	18-12-2003
			EE 9700153 A	16-02-1998
			EP 0818197 A1	14-01-1998
			HR 970333 A1	30-04-1998
			HU 9701157 A2	30-03-1998
			ID 17948 A	12-02-1998
			IL 121234 A	06-12-2000
			JP 10167967 A	23-06-1998
			NO 973143 A	09-01-1998
			PL 320953 A1	19-01-1998
			SG 46781 A1	20-02-1998
			SK 92597 A3	06-05-1998
			TR 9700584 A2	21-01-1998
			TW 382631 B	21-02-2000
			US 5932587 A	03-08-1999
			ZA 9706020 A	02-02-1998
WO 0210172	A	07-02-2002	FR 2812635 A1	08-02-2002
			AU 7990501 A	13-02-2002
			BG 107497 A	30-09-2003
			BR 0112986 A	08-07-2003
			CA 2417475 A1	07-02-2002
			CN 1468242 T	14-01-2004
			CZ 20030223 A3	13-08-2003
			EP 1307457 A1	07-05-2003
			WO 0210172 A1	07-02-2002
			HU 0302943 A2	29-12-2003
			NO 20030494 A	28-03-2003
			SK 1052003 A3	04-11-2003
			US 2003199541 A1	23-10-2003
WO 0063187	A	26-10-2000	AU 4652000 A	02-11-2000
			EP 1171428 A1	16-01-2002
			JP 2002542235 T	10-12-2002
			WO 0063187 A1	26-10-2000
			US 2003139377 A1	24-07-2003
			US 6503903 B1	07-01-2003
FR 2676230	A	13-11-1992	FR 2676230 A1	13-11-1992
			WO 9219620 A1	12-11-1992
WO 9518129	A	06-07-1995	AT 177099 T	15-03-1999
			AU 699465 B2	03-12-1998
			AU 8002194 A	17-07-1995
			BR 9408450 A	05-08-1997
			CA 2180263 C	16-05-2000

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9518129	A	CN 1139434 A ,B	01-01-1997
		CZ 9601886 A3	16-10-1996
		DE 69416869 D1	08-04-1999
		DE 69416869 T2	01-07-1999
		DK 737194 T3	27-09-1999
		EP 0737194 A1	16-10-1996
		ES 2127946 T3	01-05-1999
		FI 946140 A	30-06-1995
		GR 3029853 T3	30-07-1999
		HU 74682 A2	28-01-1997
		WO 9518129 A1	06-07-1995
		IL 112118 A	30-10-1998
		JP 2895630 B2	24-05-1999
		JP 9500904 T	28-01-1997
		KR 197454 B1	15-06-1999
		NO 962742 A	28-06-1996
		NZ 274915 A	24-11-1997
		PL 315193 A1	14-10-1996
		RU 2124014 C1	27-12-1998
		US 6110919 A	29-08-2000
		US 5854239 A	29-12-1998
		ZA 9410339 A	28-06-1996

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D471/18 C07D495/18 C07D471/08 A61K31/55
 //(C07D471/18,243:00,231:00,221:00),(C07D495/18,333:00,243:00,
 221:00),(C07D471/08,243:00,221:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X,P	<p>WO 02 100860 A (AVENTIS PHARMA SA ;MUSICKI BRANISLAV (FR); ROWLANDS DAVID ALAN (FR) 19 décembre 2002 (2002-12-19) * exemples 23, 32, 34, 39-42, 46-49, 62-64, 68-70, 72, 73; revendications *</p> <p style="text-align: center;">--- -/-</p>	1-21

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

19 mars 2004

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

29/03/2004

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Frelon, D

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; TRIEBE, WILHELM ET AL: "Experiments for the preparation of azatropolones. I. Disubstituted 1-aza-4,5-cycloheptanedione and 5-azatropolone" retrieved from STN Database accession no. 56:53319 XP002259045 * Chem. Abs. RN 106478-62-0 * & JOURNAL FUER PRAKTISCHE CHEMIE (LEIPZIG) (1961), 14, 208-17,</p>	26
X	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; PENNINGTON, F. C. ET AL: "Preparation and cyclization of substituted 1-anilino-3-halo-2- propanols and their conversion to indoles" retrieved from STN Database accession no. 63:62876 XP002259046 * Chem. Abs. RN 3189-20-6 * & JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY (1965), 30(8), 2801-4,</p>	26
X	<p>EP 0 818 197 A (BAYER AG) 14 janvier 1998 (1998-01-14) * exemples XV-XIX; 4-10, 24 *</p>	26
A	<p>WO 02 10172 A (AVENTIS PHARMA SA ; ROWLANDS DAVID ALUN (FR); ASZODI JOZSEF (FR); L) 7 février 2002 (2002-02-07) le document en entier</p>	1-29
A	<p>WO 00 63187 A (NEWLANDER KENNETH A ; SMITHKLINE BEECHAM CORP (US); SEEFELD MARK A) 26 octobre 2000 (2000-10-26) abrégé; revendications</p>	1-29
A	<p>FR 2 676 230 A (CENTRE NAT RECH SCIENT) 13 novembre 1992 (1992-11-13) page 3; revendications</p>	1-29
A	<p>WO 95 18129 A (PFIZER ; HOWARD HARRY R JR (US); SHENK KEVIN D (US)) 6 juillet 1995 (1995-07-06) abrégé; revendications</p>	1-29

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 1-25, 27-29

Composés de formule (I), (II), (III), (VI), (VII), (VIII) et (VIII') et procédés qui s'y rapportent

2. revendication : 26 (en partie)

Composés de formule (IV)

3. revendication : 26 (en partie)

Composés de formule (V)

Selon la règle 13.1 PCT (cf. article 84 CBE), "la demande de brevet ne peut concerner qu'une invention ou une pluralité d'inventions liées entre elles de telle sorte qu'elles ne forment qu'un seul concept inventif général".

De plus, "les produits intermédiaires et finlas ne doivent pas être séparés, au cours du procédé conduisant de l'un à l'autre, par un produit intermédiaire qui n'est pas nouveau" (cf, Instructions administratives PCT Annexe B, g)-v) et Directives CBE C-III, 7.3a).

Les documents cités dans le rapport de recherche
D1: Journal für praktische Chemie 1961 (abrégé),
D2: Journal of organic chemistry 1965 (abrégé),
D3: EP 818197,
décrivent des composés de la présente formule (V) (D1 et D3) et un composé de la présente formule (IV) (D2) qui représentent des intermédiaires conduisant à la préparation du produit final. Les produits intermédiaires et finals sont donc séparés par un produit qui n'est pas nouveau et il y a manifestement absence d'unité.

Ce qui conduit à distinguer les trois inventions citées ci-dessus.

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os} –
se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n^{os} –
se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
3. ☐ Les revendications n^{os} –
sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☒ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os} –
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os} –

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

La rédaction des revendications manque de clarté et de concision.

A) Produits intermédiaires

La revendication 22 (composés III) se rapporte entre autres à la revendication de procédé 11 qui définit les restes X1 et X2 en fonction d'un groupe X3 défini comme "reste de l'agent de carbonylation". Si l'on peut jusqu'à un certain point admettre un tel terme dans une revendication de procédé puisqu'on s'intéresse alors au composé du point de vue fonctionnel, cette expression ne peut être reprise pour définir des composés revendiqués en tant que tels car, en se rapportant à une propriété (ici pour la carbonylation), elle contient une part de spéculation sur les composés intéressés qu'elle ne permet pas de définir strictement et structurellement alors que cela est par ailleurs possible (voir revendications "desiderata", Directives C-III, 4.7). D'autre part, l'imprécision du terme ne permet pas une recherche satisfaisante. Pour effectuer la recherche de la revendication 22, il a donc fallu reprendre la définition de l'agent de carbonylation qui est donnée en page 16 de la description (revendication 12). La recherche s'est donc limitée à cette définition.

Dans la revendication 24, il est fait mention du reste R'3 qui n'apparaît pas dans la figure. La recherche a repris la définition du reste R3 telle qu'elle est donnée dans la revendication 11 à laquelle il est fait référence.

La revendication 26 se rapporte à la revendication 16 pour les définitions de A et R11, c'est-à-dire "groupe protecteur de l'azote" pour A et "groupe partant" pour R11. La même remarque quant à l'imprécision de ces expressions utilisées pour définir des composés revendiqués en tant que tels est faite. Ce qui entraîne que, pour permettre d'effectuer la recherche, leur sont données les définitions trouvées dans la description à la page 18, lignes 12 à 19, pour A et page 26, lignes 19 et 20, pour R11. On note que référence est faite à la revendication 22 pour "l'ensemble des autres valeurs", mais que la revendication 22 fait elle-même référence aux revendications 1 et 11. On en déduit que pour ce qui concerne les restes R3 et R'4 ou R'1 et R3, c'est la revendication 22 qui s'applique (ces restes forment ensemble un phényle ou un hétérocycle aromatique substitué par un radical $-(CH_2)_b$ -phényle ou $-(CH_2)_b$ -hétérocycle aromatique, éventuellement substitué). Pour ce qui concerne R'2, c'est la définition selon la revendication 11 qui s'applique.

La confusion augmente avec la revendication 27 qui fait référence, pour A et R11 à la précédente revendication 26, elle-même reliée aux revendications 16 et 22, pour R'1 à la revendication 23 et pour "l'ensemble des autres valeurs" (R'2, R3 et R'4) à la revendication 16, c'est-à-dire, par référence, à la revendication 11. Or la revendication 26, première citée, est elle-même reliée pour "l'ensemble des autres valeurs" (R'1, R'2, R3 et R'4) à la revendication 22, qui apparemment se rapporte aussi à la revendication 11. Même s'il semble que le résultat soit le même, le texte de la revendication mérite d'être plus clair.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Le jeu des références finit par être inconsistent avec la revendication 28: référence est faite à la revendication 17 pour A, alors que A n'est "défini" (avec les réserves émises plus haut) qu'à la revendication 16 (la revendication 17 ne se référant pas à la revendication 16, mais à la revendication 11); "l'ensemble des autres valeurs" est dit être défini à la revendication 21 qui se rapporte aux compositions pharmaceutiques se référant, via les revendications 18 ou 19, aux revendications de produits 1 à 10, c'est-à-dire où les restes R1 et R3 ou R3 et R4 forment un phényle ou un hétérocycle aromatique substitué par R': dans ce cas (en substituant R1, R2 et R4 pour R'1, R'2 et R'4), la recherche trouve près de deux cent composés connus (dans environ 90 documents) qui tombent dans cette définition (citations raisonnablement non faisables). Si la référence à la revendication 21 n'est pas une erreur, ce très grand nombre de documents rend impossible de déterminer quelles parties de la revendication peuvent être considérées comme définissant la matière pour laquelle une protection est légitime et donc le présent rapport de recherche est incomplet à cet égard.

Il a paru plus logique de considérer erronée que la référence à la revendication 21 et qu'il fallait se rapporter en fait à la revendication 23 qui traite également de produits intermédiaires (en particulier compte tenu du même intitulé "prime" des substituants) où le phényle ou l'hétérocycle aromatique formés par R'1 et R3 ou R3 et R'4 sont substitués au moins par un $-(CH_2)_b$ -phényl ou un $-(CH_2)_b$ -hétérocycle aromatique.

B) Produits finals

En ce qui concerne les produits finals, l'expression "protégé(s)" attachée en particulier aux définitions hydroxy pour R" et CH₂-tétrazole pour Y ne permet pas une définition correcte des produits. La recherche correspondante s'est donc limitée sur la base des spécifications données dans la description (cf. pages 18-19). Cette restriction s'applique aussi aux intermédiaires lorsque une référence aux définitions des produits finals inclut une telle expression.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 02100860	A	19-12-2002	FR 2825705 A1	13-12-2002
			CA 2449830 A1	19-12-2002
			WO 02100860 A2	19-12-2002
EP 0818197	A	14-01-1998	DE 19627431 A1	15-01-1998
			AT 253911 T	15-11-2003
			AU 715101 B2	13-01-2000
			BG 101748 A	30-04-1998
			BR 9703890 A	03-11-1998
			CA 2209825 A1	08-01-1998
			CN 1174196 A	25-02-1998
			CZ 9702144 A3	14-01-1998
			DE 59710981 D1	18-12-2003
			EE 9700153 A	16-02-1998
			EP 0818197 A1	14-01-1998
			HR 970333 A1	30-04-1998
			HU 9701157 A2	30-03-1998
			ID 17948 A	12-02-1998
			IL 121234 A	06-12-2000
			JP 10167967 A	23-06-1998
			NO 973143 A	09-01-1998
			PL 320953 A1	19-01-1998
			SG 46781 A1	20-02-1998
			SK 92597 A3	06-05-1998
			TR 9700584 A2	21-01-1998
			TW 382631 B	21-02-2000
			US 5932587 A	03-08-1999
			ZA 9706020 A	02-02-1998
WO 0210172	A	07-02-2002	FR 2812635 A1	08-02-2002
			AU 7990501 A	13-02-2002
			BG 107497 A	30-09-2003
			BR 0112986 A	08-07-2003
			CA 2417475 A1	07-02-2002
			CN 1468242 T	14-01-2004
			CZ 20030223 A3	13-08-2003
			EP 1307457 A1	07-05-2003
			WO 0210172 A1	07-02-2002
			HU 0302943 A2	29-12-2003
			NO 20030494 A	28-03-2003
			SK 1052003 A3	04-11-2003
			US 2003199541 A1	23-10-2003
WO 0063187	A	26-10-2000	AU 4652000 A	02-11-2000
			EP 1171428 A1	16-01-2002
			JP 2002542235 T	10-12-2002
			WO 0063187 A1	26-10-2000
			US 2003139377 A1	24-07-2003
			US 6503903 B1	07-01-2003
FR 2676230	A	13-11-1992	FR 2676230 A1	13-11-1992
			WO 9219620 A1	12-11-1992
WO 9518129	A	06-07-1995	AT 177099 T	15-03-1999
			AU 699465 B2	03-12-1998
			AU 8002194 A	17-07-1995
			BR 9408450 A	05-08-1997
			CA 2180263 C	16-05-2000

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9518129 A		CN 1139434 A ,B	01-01-1997
		CZ 9601886 A3	16-10-1996
		DE 69416869 D1	08-04-1999
		DE 69416869 T2	01-07-1999
		DK 737194 T3	27-09-1999
		EP 0737194 A1	16-10-1996
		ES 2127946 T3	01-05-1999
		FI 946140 A	30-06-1995
		GR 3029853 T3	30-07-1999
		HU 74682 A2	28-01-1997
		WO 9518129 A1	06-07-1995
		IL 112118 A	30-10-1998
		JP 2895630 B2	24-05-1999
		JP 9500904 T	28-01-1997
		KR 197454 B1	15-06-1999
		NO 962742 A	28-06-1996
		NZ 274915 A	24-11-1997
		PL 315193 A1	14-10-1996
		RU 2124014 C1	27-12-1998
		US 6110919 A	29-08-2000
		US 5854239 A	29-12-1998
		ZA 9410339 A	28-06-1996